

**Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor Prof. Dr. med. S. Priglinger

**Vergleichende Evaluation der Lebensqualität von mit Lucentis®
behandelten Patienten mit diabetischer Retinopathie und
altersbedingter Makuladegeneration**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

René C. Schiopu

aus Zeiden

2020

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD. Dr. med. Lukas Reznicek
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Christos Haritoglou
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	05.02.2020

Inhalt

1. Einleitung.....	5
1.1. Anatomischer Überblick	5
1.1.1. Das menschliche Auge.....	5
1.1.2. Die Netzhaut.....	6
1.1.3. Makula.....	8
1.2. Altersbedingte Makuladegeneration (AMD).....	10
1.2.1. Definition.....	10
1.2.2. Epidemiologie und Diagnostik.....	12
1.3. Diabetische Retinopathie (DR)	15
1.3.1. Pathophysiologie und Stadieneinteilung.....	15
1.3.2. Epidemiologie und Diagnostik.....	17
1.4. Therapie.....	19
1.4.1. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF-)Therapie	19
1.4.2. Therapieempfehlungen	19
1.5. Sehfunktion und Lebensqualität	20
1.6. Zielsetzung.....	21
2. Methoden.....	22
2.1. Patientenselektion.....	22
2.2 Fragebogen.....	22
2.2.1 Visual Function Questionnaire (VFQ-25) – Fragebogen	23
2.2.2 European Quality of Life (EQ-5D) – Fragebogen	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Allgemein.....	28
3.2. Korrelationsanalysen	32
3.3. Subpopulationsanalyse.....	34
4. Diskussion.....	36
5. Zusammenfassung.....	40
7. Anhang.....	42
7.1 Literaturverzeichnis.....	42
7.2 Abkürzungen.....	47
7.3 Tabellen	48
7.4 Abbildungsverzeichnis.....	49
7.5 Fragebögen.....	50

7.5.1 VFQ-25 Fragebogen (mit Appendix)	50
7.5.2 EQ-5D Fragebogen.....	68
7.5.3 EQ-5D Fragebogen mit TTO	69
7.5.4 EQ-5D Fragebogen mit VAS.....	70
8. Danksagung	72
9. Eidesstattliche Versicherung	73

1. Einleitung

1.1. Anatomischer Überblick

1.1.1. Das menschliche Auge

Die Augen dienen dem Menschen dazu, Lichtreize aus der Umgebung wahrzunehmen und an das Gehirn weiterzuleiten (1). Der grobe schematische Aufbau eines Augapfels kann Abb. 1 entnommen werden.

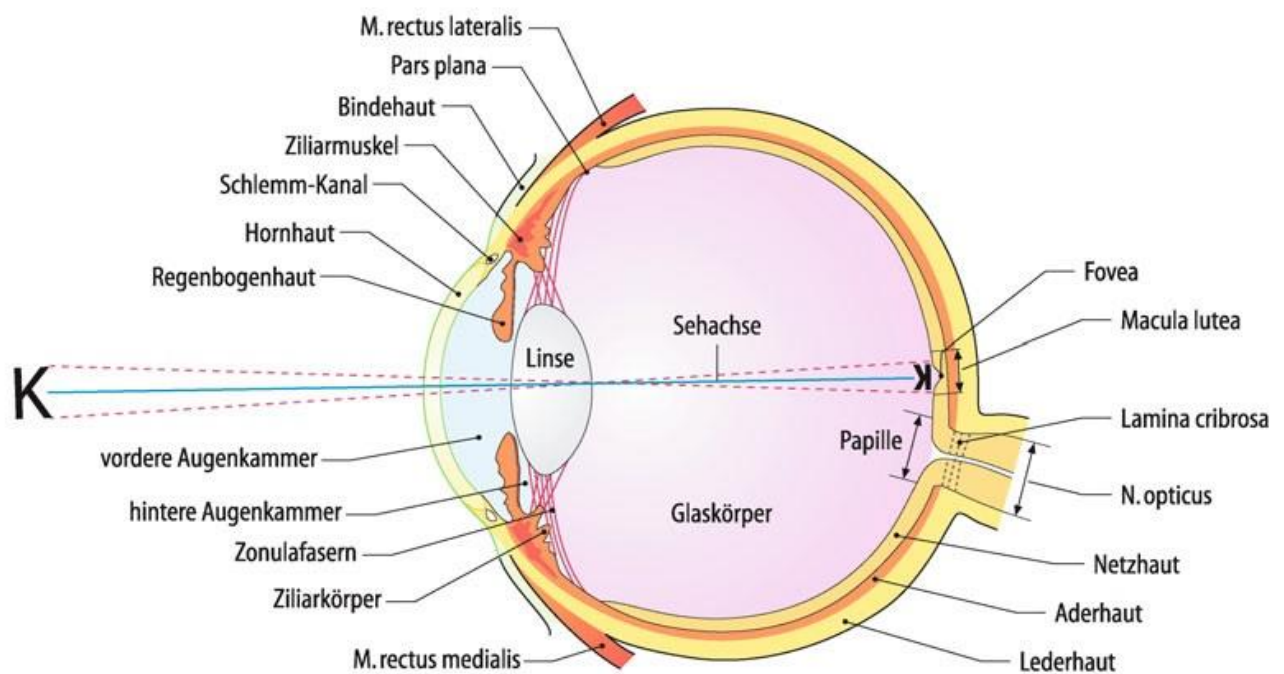


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des menschlichen Auges (2).

Die äußerste – der Außenwelt zugewandte – Struktur und Schutzschicht des Auges stellt hierbei die Hornhaut dar. Treffen Lichtwellen auf das Auge, so werden sie durch die als Sammellinse fungierende Hornhaut hin zur Mitte gebrochen. Dahinter befindet sich die vordere Augenkammer, die bis an die Regenbogenhaut grenzt. Hinter der Iris, deren innerer Rand die Pupille darstellt, liegt die Augenlinse. Diese kann sich in ihrer Form, Dicke und Lage verändern und damit ihre Brechkraft anpassen. Die Linse befindet sich im Kapselsack, der wiederum über Zonulafasern mit Ziliarmuskeln verknüpft ist, welche für die Formveränderung

der Linse verantwortlich sind. Die Brechkraft des gesamten Auges setzt sich zusammen aus der Brechkraft der Hornhaut und der der Linse (1-3). Hinter der Linse befindet sich der Glaskörper. Dieser besteht zum größten Teil aus Wasser und zu einem geringen Anteil aus Hyaluronsäure und Kollagenfasern. Die Lichtwellen dringen durch den Glaskörper und treffen auf die Netzhaut. Dort werden je nach Wellenlänge des auf das Auge einfallenden Lichtes unterschiedliche Photorezeptoren stimuliert.

1.1.2. Die Netzhaut

Die Funktion der Netzhaut ist es, das in das Auge einfallende Licht in elektrische Signale umzuwandeln und an Neuronen, die dann zur Sehrinde des Gehirns ziehen, weiterzuleiten. Der struktur-anatomische Aufbau der Netzhaut kann Abb. 2 entnommen werden (4, 5).

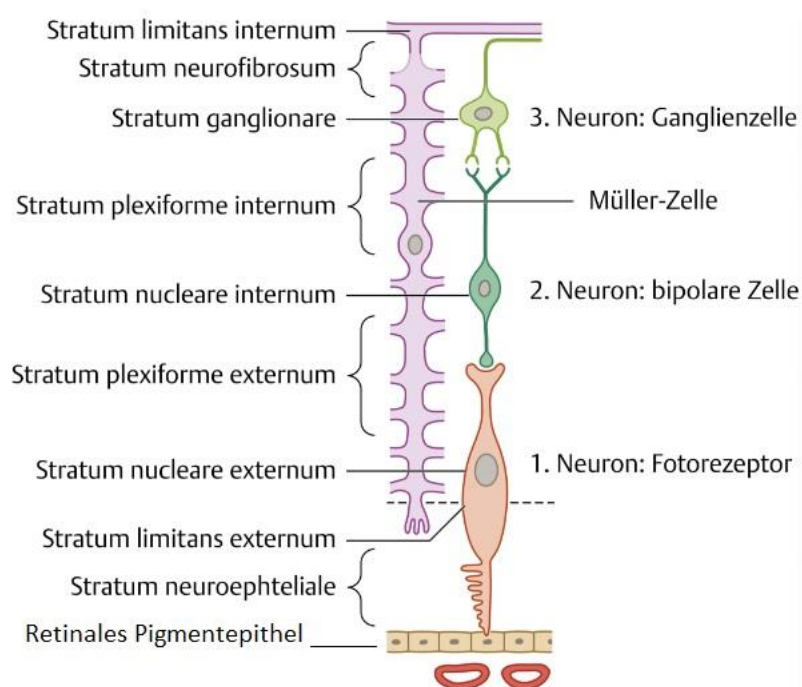


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Netzhaut (6): Zu sehen sind die unterschiedlichen Schichten der Netzhaut, die äußerste Schicht besteht aus Photorezeptoren, die innerste aus Neuronen, welche dann in die Sehbahn münden. Der auf die Netzhaut treffende Lichtstrahl muss durch alle Netzhautschichten hindurchdringen, bevor er auf die Photorezeptoren in der äußersten Schicht trifft.

Das auf die Netzhaut einfallende Licht durchdringt alle Schichten und trifft auf die am weitesten außen liegende Photorezeptorschicht, die sich aus einem Innen- und Außensegment, einem Axon und einem Zellkörper, zusammensetzt (Abb. 3) und beim Menschen in rund 120 Millionen Stäbchen und etwa 6 Millionen Zapfen unterteilt werden kann (1, 7).

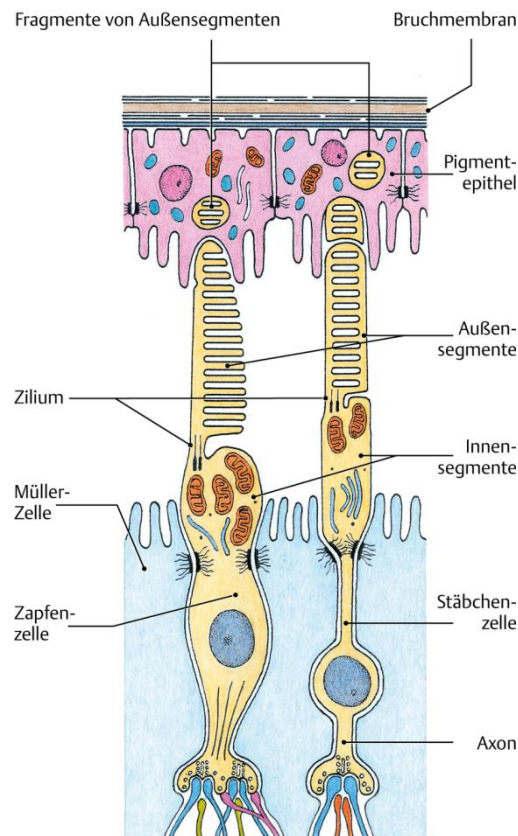


Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Photorezeptoren (8).

Die Zapfen befinden sich eher zentral und sind für das scharfe Sehen zuständig, ermöglichen dem Betrachter bei guten Lichtverhältnissen, einzelne Farben zu sehen und sie zu unterscheiden. Die Stäbchen befinden sich eher peripher, sind sehr lichtempfindlich, und kommen vor allem dann zum Einsatz, wenn es darum geht, trotz schwacher Beleuchtung doch noch etwas sehen zu wollen (Hell-Dunkel-Wahrnehmung) (1). Die Zapfen wiederum lassen sich in drei Subtypen für die jeweiligen Farben Rot, Blau und Grün unterteilen. Ihre Absorptionsspektren liegen bei 440 Nanometern (blaues Licht), 535 Nanometern (grünes Licht) sowie 565 Nanometern (rotes Licht). Bei den Stäbchen reicht bereits ein einziges

Lichtquant (Photon), um sie in den aktiven Zustand zu versetzen. Trifft Licht auf die Photorezeptorschicht der Netzhaut, dann wird eine rhodopsin-induzierte Signaltransduktionskaskade der entsprechenden Neuronen aktiviert. Dabei wird der Neurotransmitter Glutamat freigesetzt. Die Menge an Glutamat korreliert hierbei mit der Intensität des Lichtes, das durch das Auge auf die Retina gefallen ist. Das Signal wird von den in den inneren Schichten der Netzhaut liegenden Bipolar- und Horizontalzellen angenommen und weiter übertragen (1, 7, 9).

Das Retinale Pigmentepithel (RPE) liegt auf der äußersten Seite der Netzhaut, ist einschichtig und grenzt über die Bruchmembran an die sehr gut durchblutete Aderhaut, die Choriokapillaris, an. Die Farbe des RPEs ist aufgrund des hohen Anteils an Melanin schwarz. Dieser hohe Melaniningehalt im RPE sorgt dafür, dass das Licht dort absorbiert wird und infolgedessen unerwünschte Lichtreflexionen innerhalb des Auges, welche die Sehschärfe beeinträchtigen könnten, verhindert werden. Auch lichtinduzierte Sauerstoffradikale, die das umliegende Gewebe schädigen würden, werden durch das Melanin des RPEs abgefangen (1, 10). Die wichtigste Funktion des RPEs ist die Aufrechterhaltung der Blut-Retina-Schranke (11). Darüber hinaus ist das RPE funktionell an der Synthese extrazellulärer Matrix sowie am Vitamin-A-Zyklus beteiligt (10). Im RPE findet zudem die Phagozytose von bereits verbrauchten Außensegmenten der Fotorezeptoren, sowie regenerative Stoffwechselprozesse statt (12). Die Melanosomen des RPEs absorbieren Licht der Wellenlänge im Bereich von 400 bis 800 Nanometern (13).

1.1.3. Makula

Am hinteren Pol der Netzhaut ist der Ort des schärfsten Sehens lokalisiert. Sie befindet sich temporal des Sehnervenkopfes, innerhalb der großen temporalen Gefäßbögen. Die Makula wird im Volksmund auch „gelber Fleck“ (Makula lutea) genannt, weil sie durch die starke Konzentration des Farbpigments Xantophyll bei der klinischen Untersuchung gelb erscheint. Die Makula besitzt einen Durchmesser von etwa 5,5 mm, enthält zugleich die höchste Dichte an Photorezeptoren und ist daher die Stelle des „schärfsten Sehens“ (3, 14). Der zentrale Teil der Makula ist die Fovea centralis, die Sehgrube, mit einem Durchmesser von etwa 1,5 mm.

Dort befinden sich fast ausschließlich dicht aufeinandergedrängte Zapfen. Die Schichten der Retina verlaufen hier seitwärts, das Licht kann so die Fovea centralis streuungsfrei erreichen. Im Gegensatz zum restlichen Gewebe der Netzhaut enthält die Makula mehr als eine Schicht Ganglienzellen, welche an dieser Stelle direkt mit den Zapfen verknüpft sind. Die Fovea centralis wird umgeben von der sogenannten Parafovea. Diese bildet um die Fovea centralis einen Ring mit einem Durchmesser von circa 3 mm. Im Gegensatz zur Fovea centralis enthält die Parafovea auch Stäbchen (1, 3, 7, 14-16). Die Lage der Makula in Relation zu den Gefäßbögen und dem Sehnervenkopf kann Abb. 4 entnommen werden.

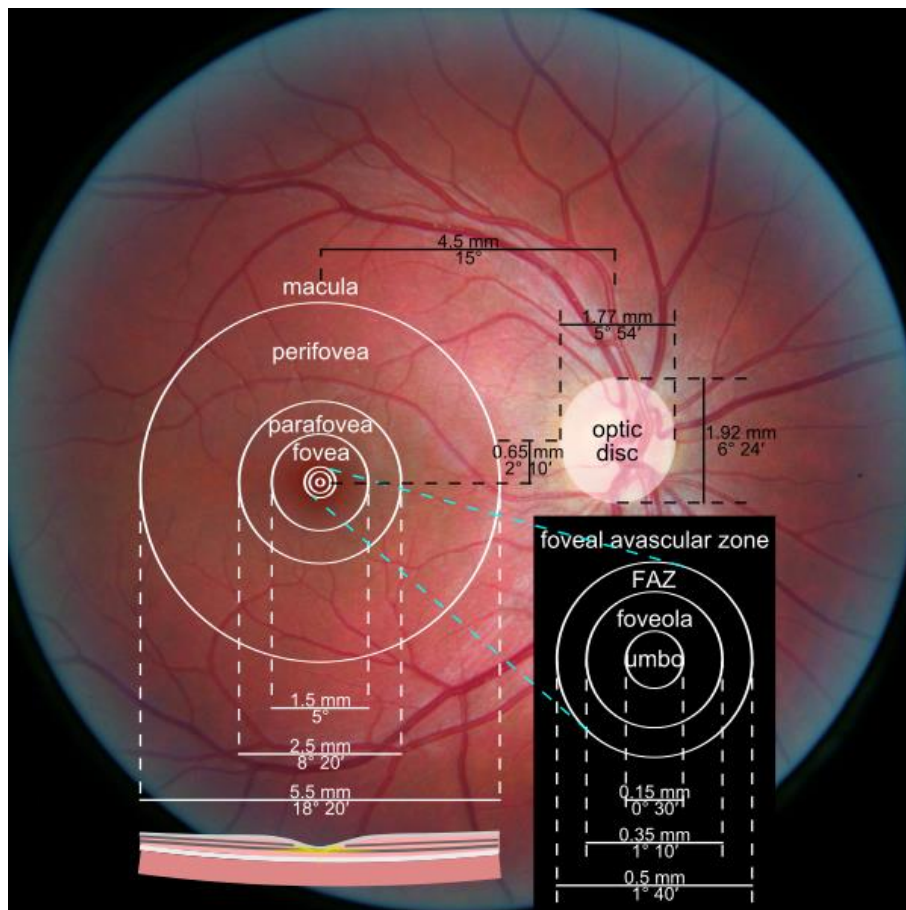


Abbildung 4: Lage der Makula und Fovea im menschlichen (rechten) Auge (17).

Beim Fokussieren wird das in das Auge einfallende Licht so gebrochen, dass es schlussendlich auf einen kleinen Punkt auf der Makula gebündelt wird. Im zentralen Bereich der Fovea ist die neuronale Verschaltung so, dass jede einzelne der Photorezeptorzellen mit einer Bipolarzelle verknüpft und diese jeweils mit einer retinalen Ganglienzelle verschaltet ist. Es besteht also keine Konvergenz der Neuronen in der Fovea. Dies ermöglicht ein höchstes Maß an Auflösung des Sehvermögens und der Sehschärfe. Das periphere Sehen erfolgt mithilfe der von der Fovea weiter weg gelegenen Anteile der Netzhaut. Dort sind mehrere Ganglienzellen mit einer Bipolarzelle verschaltet, die wiederum mit einem Stäbchen oder Zapfen verknüpft ist. Dies hat eine höhere Lichtempfindlichkeit mit einem allerdings geringeren Auflösungsvermögen zur Folge (1, 16).

Degenerative oder entzündliche Erkrankungen der Netzhaut, insbesondere der Makula, resultieren daher in einer mehr oder weniger ausgeprägten direkten Beeinträchtigung des Sehvermögens der Betroffenen. Zu diesen Netzhaut- und Makulaerkrankungen zählen z. Bsp. die altersbedingte Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, Retinitis Pigmentosa, adulte viteliforme Makuladystrophie, sowie viele andere stoffwechselbedingte, hereditäre oder entzündliche Netzhauterkrankungen (1-3, 7).

1.2. Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

1.2.1. Definition

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) zeichnet sich durch progredienten, schmerzlosen Sehverlust aus und tritt meist bei Menschen über 60 Jahren auf. Häufig sind beide Augen des Patienten betroffen. Die Pathophysiologie der AMD ist eine Störung des Stoffwechsels der Photorezeptoren sowie des retinalen Pigmentepithels mit reduzierter Phagozytoseaktivität des RPEs und Anhäufung der nicht mehr abtransportierten Stoffwechselprodukte. Infolgedessen kumulieren Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen an und es kommt zur Drusenbildung in der Bruch-Membran. Mit der Zeit gehen die weiter innen liegenden Netzhautschichten zugrunde (18). Sowohl genetische als auch umweltassoziierte Komponenten scheinen eine Rolle zu spielen (19).

Man unterscheidet zwischen einer trockenen und einer feuchten Form der AMD (7, 20-22): Die trockene, atrophische Form zeichnet sich durch eine eher langsame Progression aus und führt oft erst nach Jahren zu einer Verschlechterung des Sehvermögens. Diese Form macht etwa 85 % der AMD-Erkrankungen aus. Dabei kommt es im fortgeschrittenen Stadium zu einer geographischen Atrophie der RPEs und der darüberliegenden Photorezeptoren, s. Abb. 5 (23). Die feuchte, neovaskuläre, Form der AMD verläuft eher akut, betrifft etwa 15 % der an AMD erkrankten Augen und ist in den Industrieländern die Hauptursache für die Erblindung der älteren Generation (19, 24). Dabei wachsen durch Lücken zwischen RPE und Chronokapillaris irreguläre Blutgefäße aus der Aderhaut unter die Netzhaut vor, was als choroidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet wird, s. Abbildung 6 (25). Diese pathologischen Gefäße können zu Akkumulation von Flüssigkeit und Lipiden sowie zu Blutungen in der Makula und später zu Vernarbungen im betroffenen Makulabereich führen. Oft ist ein irreversibler Verlust der zentralen Sehschärfe die Folge (26).



Abbildung 5: Farbfundusphotographie eines Patienten mit trockener AMD. Zu sehen sind (harte und weiche) Drusen und zentral Pigmentepithelverschiebungen (27)

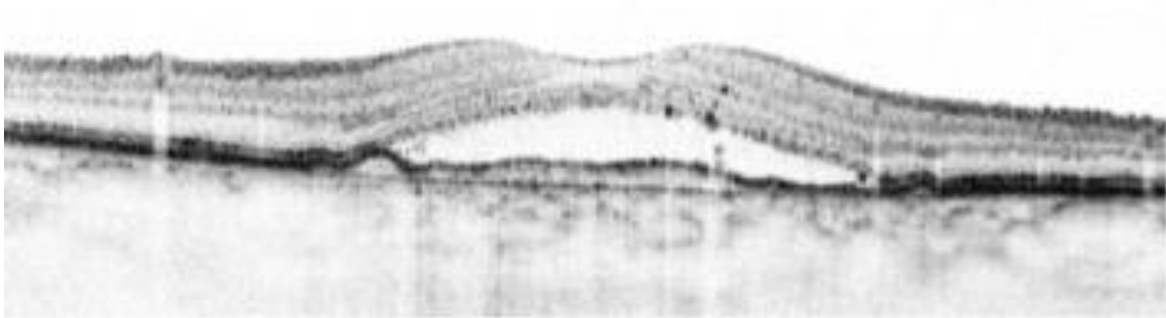


Abbildung 6: OCT-Querschnittsaufnahme einer Patientin mit feuchter AMD und subretinaler Flüssigkeit.

1.2.2. Epidemiologie und Diagnostik

Weltweit schätzt man die Prävalenz auf etwa 170 Millionen Betroffener (28). Das Alter zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren der Erkrankung (29, 30). Für das Jahr 2040 schätzt man weltweit eine Prävalenz von etwa 288 Millionen (31). Von den in Deutschland geschätzten 145.000 Erblindungen (32, 33), ist etwa die Hälfte auf die AMD zurückzuführen. Etwa 10 % der Personen im Alter zwischen von 65 und 74 Jahren und 30 % der Personen im Alter zwischen 75 und 85 Jahren weisen Symptome einer AMD auf (34). Betroffen sind sowohl Männer als auch Frauen mit etwa gleicher Häufigkeit (30). Die größte Prävalenz der Erkrankung wird bei Personen europäischen Ursprungs vermutet und liegt, je nach Literatur, bei circa 12,3 – 30 % (31). Die Inzidenz der AMD in Deutschland liegt bei circa 30.000 bis 50.000 Personen pro Jahr (35, 36), während man von etwa 500.000 bis mittlerweile knapp einer Million an AMD erkrankten Personen ausgeht (32, 35, 36).

Der erste Schritt der Diagnostik der AMD erfolgt über die Anamnese und klinische Untersuchung beim Augenarzt. Eine frühzeitige Diagnose der AMD ist wichtig, um rechtzeitig geeignete Therapiemaßnahmen ergreifen zu können und um die Lebensqualität des Patienten so lange wie möglich zu erhalten oder gar zu verbessern (37-39).

Einen geeigneten Früherkennungstest für die Patienten stellt das sogenannte Amsler-Liniengitter dar, siehe Abb. 7. Hierbei muss sich der Patient mit je einem Auge auf den Punkt in der Mitte des Gitters fokussieren. Erscheinen die Gitterlinien beim Betrachten verschwommen oder wellenförmig, liefert dies erste Hinweise auf das Vorliegen einer Erkrankung des Auges im Makulabereich (7, 16, 40). Bei einem positiven Befund sollten weiterführende Untersuchungen beim Augenarzt durchgeführt werden (40). Dort werden bei der Untersuchung des Hinterabschnitts des Auges zuerst die Pupillen des Patienten mithilfe von Augentropfen erweitert und dann der Augenhintergrund gespiegelt. So lassen sich krankhafte Veränderungen der Retina und der Makula gut erkennen. Die Spiegelung selbst geschieht durch indirekte Ophthalmoskopie unter Zuhilfenahme einer Spaltlampe und Lupe. Bei der für die Diagnostik der AMD unerlässlichen Fluoreszeinangiographie (FLA) wird den Patienten intravenös Fluorescein injiziert. Mithilfe von blauem Licht und der Fluoreszenz des Farbstoffes kann die Durchblutung der Netzhaut für den Arzt gut sichtbar gemacht werden. Bei der feuchten Form der AMD reichert sich im Gegensatz zu der trockenen Form der AMD in der Früh- bzw. Spätaufnahme der FLA Fluorescein an, so dass mithilfe der FLA als essentieller Goldstandard der Diagnostik in den meisten Fällen die feuchte Form diagnostiziert werden kann (2, 7, 16).

Mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) werden hochauflösende Querschnittsbilder der Netzhaut mit einem Auflösungsvermögen von bis zu wenigen Mikrometern erzeugt. Damit können intra- und subretinale Wasseransammlungen sichtbar gemacht werden s. Abb. 6 (3, 7, 41). Liegt eine trockene AMD vor, so erscheint die Netzhaut im Bild atroph (s. Abb. 8) und damit an der betroffenen Stelle dünner als normal, während bei einer feuchten AMD diese deutlich dicker abgebildet wird und Wassereinsammlungen oder gar ein Abheben des retinalen Pigmentepithels sichtbar werden (s. Abb. 9).

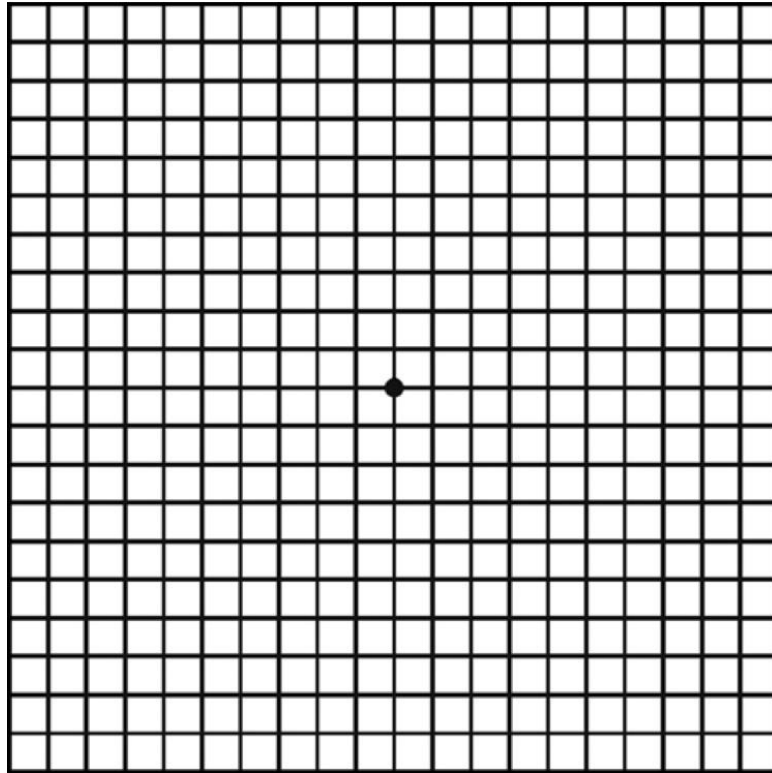


Abbildung 7: Amsler-Gitter-Test zur Früherkennung der AMD (40).



Abbildung 8: OCT-Querschnittsaufnahme des rechten Auges einer 83-jährigen Patientin mit trockener AMD. Zu sehen ist die zentrale Ausdünnung als Resultat der Atrophie betont auf Höhe des retinalen Pigmentepithels und der äußeren Netzhautschicht.



Abbildung 9: OCT-Querschnittsaufnahme des rechten Auges einer 78-jährigen Patientin mit feuchter neovaskulärer AMD. Zu sehen ist die zentrale Verdickung mit intraretinaler Flüssigkeit und Vorwölbung des retinalen Pigmentepithels.

1.3. Diabetische Retinopathie (DR)

1.3.1. Pathophysiologie und Stadieneinteilung

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation der Diabetes-Erkrankung und Hauptursache für Erblindung von Erwachsenen mittleren Alters in Industrienationen (42, 43). Sie entwickelt sich langsam und tritt je nach Blutzuckereinstellung im Durchschnitt nach circa 10 bis 20 Jahren ab Beginn der diabetischen Erkrankung auf (2, 3, 44, 45). Bekannte Hauptrisikofaktoren für die DR sind die Hyperglykämie, Hypertonie und Dyslipidämie (42). Bei einer diabetischen Retinopathie kommt es aufgrund des erhöhten Blutzuckerwertes mit Anhäufung toxischer Substanzen zu einer Verdickung der Basalmembran und Schädigung der kleinen Blutgefäße, welche die Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Des Weiteren kommt es zu einem Schwund der Perizyten in der Retina, zu kleinen Aneurysmen in den Blutgefäßen, sowie Gefäßneubildungen, so genannten Neovaskularisationen. Punkt- und fleckförmige Blutungen in die Retina sind die Folge.

Die für die Sehkraft gewichtigste Komplikation der DR ist dabei das Makulaödem. Hierbei tritt am Ort des schärfsten Sehens Flüssigkeit aus den Kapillaren aus und führt zu einer Verdickung der Makula mit reduzierter Sehschärfe (20, 46-48).

Die DR kann in folgende verschiedene Stadien klassifiziert werden (49): Die nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) wird gekennzeichnet durch die weiter oben genannten diabetischen Veränderungen der Netzhaut aber ohne Neovaskularisationen (s. Abb. 10). Bei der Untersuchung kann man auf der Netzhaut Mikroaneurysmen, Punkt- und Fleckblutungen erkennen. Eine NPDR entwickelt sich in 50 % der Fälle im Verlauf zu einer proliferativen Form. Die NPDR kann weiter in eine milde, eine mäßige und eine schwere Form eingeteilt werden. Im Stadium der milden NPDR sind Mikroaneurysmen zu erkennen, während bei der mäßigen NPDR zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen auftreten. Die schwere Form der NPDR liegt dann vor, wenn entweder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien in mindestens 1 Quadranten auftreten oder wenn perlschnurartige Venen in mindestens 2 Quadranten beziehungsweise mindestens 20 Mikroaneurysmen und Blutungen in 4 Quadranten auftreten (50).

Die proliferative diabetische Retinopathie (PDR) ist gekennzeichnet durch die Bildung neuer Blutgefäße in der peripheren Netzhaut oder am Sehnervenkopf (Papille) aufgrund einer anhaltenden insuffizienten Sauerstoffversorgung. Sie kann weiter in eine beginnende und eine schwere PDR unterteilt werden. Bei der beginnenden PDR sind in der peripheren Netzhaut Gefäßneubildungen sichtbar, während bei der schweren PDR die Gefäßneubildungen an der Papille beziehungsweise in mehr als 2 Quadranten feststellbar sind (48) .

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist eine Verdickung der Retina, die das Zentrum der Makula einbezieht oder sich dieser annähert (14). Die Flüssigkeit diffundiert aus undichten Mikroaneurysmen oder aus instabilen Kapillaren (51). Das DMÖ ist die häufigste Ursache für den Sehverlust bei der DR und kann in allen Stadien der DR vorkommen. Die wichtigsten klinischen Symptome sind Sehbeeinträchtigungen in Form von Metamorphosien, verminderte Kontrastwahrnehmung, Lichtempfindlichkeit, sowie veränderte Farbwahrnehmung, Verschwommen-Sehen und Gesichtsfeldausfälle (Skotome) (52, 53).



Abbildung 10: Weitfeld-Fundusphotographie eines 59-jährigen Patienten mit Typ II Diabetes mit einer nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie mit Fleckblutungen, harten Exsudaten und Mikroaneurysmata.

1.3.2. Epidemiologie und Diagnostik

Die DR ist die häufigste mikrovaskuläre Erkrankung des Diabetes mellitus. Im Jahr 2011 schätzte man weltweit etwa 366 Millionen an Diabetes mellitus erkrankte Personen, während 2030 die Zahl der Erkrankten auf etwa 552 Millionen steigen soll (50, 54). Die DR betrifft etwa 3 % bis 4 % der Europäer. In Deutschland schätzt man, dass Diabetes mellitus für etwa 14 % aller Erblindungen verantwortlich ist (55, 56). Dabei soll in Deutschland die Zahl der an Diabetes Typ 2 erkrankten Menschen im Alter von 55 bis 74 Jahren von 2,4 Millionen im Jahr 2010, auf etwa 3,9 Millionen im Jahre 2030 ansteigen (57). Etwa 90 % der Patienten mit Diabetes mellitus (Typ I und II), die seit mindestens 20 Jahren mit der Erkrankung leben, weisen eine diabetische Retinopathie oder eine diabetesbedingte Erkrankung des Auges auf (50). Patienten mit Diabetes mellitus Typ I erkranken dabei früher und doppelt so häufig als solche mit Typ II und zeigen im Mittel bereits nach 5 Jahren Erkrankungsdauer erste krankhafte Veränderungen an der Retina (58). Allerdings erblinden Typ I-Diabetiker weniger häufig an der diabetischen Retinopathie, etwa 2 % der Typ I- Diabetiker vs. 5 % Typ II Diabetiker (3, 59). Auswertungen haben gezeigt, dass bereits bei der erstmaligen Diagnose von Diabetes mellitus bereits mehr als ein Drittel der Patienten eine diabetische Retinopathie

aufweisen. Weitere Untersuchungen ergaben, dass bereits bei der erstmaligen Diagnose von Diabetes mehr als ein Drittel der Patienten (36 %) eine diabetische Retinopathie aufweisen (60).

Essentiell bei der Diagnostik der diabetischen Retinopathie sind die direkte und die indirekte Ophthalmoskopie im Rahmen der klinischen Untersuchung beim Augenarzt (61). Darüber hinaus stehen noch weitere apparative Diagnostika zur Verfügung [48]: die digitale Weitfeld-Fundusphotographie (Abb. 10) kann selbst bei nicht dilatierter Pupille erfolgreich als Screening-Methode eingesetzt werden (62). Die Fluoreszenzangiographie ist, wie schon in der Diagnostik der AMD, ebenfalls eine entscheidende Untersuchungstechnik und ist insbesondere bei der Unterscheidung zwischen NPDR und PDR essentiell (60, (63)).



Abbildung 11: OCT-Aufnahmen mit intraretinaler Flüssigkeit (a), Exsudaten (b) und subretinaler Flüssigkeit (c) eines Patienten mit DR und DMÖ (64).

Die optische Kohärenztomographie (OCT) gehört zu den neueren und nichtinvasiven bildgebenden Methoden (63). Die OCT liefert hochauflösende Querschnittsaufnahmen von der Makula und hat daher einen wichtigen Stellenwert in der Beurteilung der Veränderung im Bereich des schärfsten Sehens und in der Evaluation eines eventuell vorliegenden DMÖs, s. Abb. 11. Ebenso lässt sich mittels vergleichender OCT-Aufnahmen der Verlauf besonders gut beurteilen und kontrollieren (64, 65).

1.4. Therapie

1.4.1. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF-)Therapie

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) ist ein Protein, das für die Signalübertragung zwischen den Zellen verantwortlich ist. Es wird von den Endothelzellen sowie den RPE-Zellen sezerniert. Bei neovaskulären retinalen Erkrankungen wie AMD oder DR sind die VEGF-Level aufgrund von Sauerstoffmangel erhöht mit der Folge einer Hochregulierung der Gefäßneubildung (51, 66, 67). In den Glaskörper (intravitreal) verabreichte Substanzen, welche die Induktion und Freisetzung von VEGF hemmen, bewirken eine Zunahme der Kapillardichte, das Makulaödem bildet sich zurück. Die Gefäßneubildung wird ebenfalls reduziert (68). Derzeit auf dem deutschen Markt erhältliche Anti-VEGF Präparate zur Therapie mithilfe monoklonaler Antikörper (anti-VEGF) sind Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) und Aflibercept (Eylea®). Die intravitreale Therapie (IVT) mit diesen Medikamenten gilt seit Jahren als die Therapie der Wahl zur Behandlung der AMD und des DMÖs bei DR (69-73). Das Ziel ist es dabei, durch Abdichten der Gefäßwände sub- oder intraretinale Flüssigkeit zu entfernen oder zumindest bestmöglich zu reduzieren, das Sehvermögen zu erhalten oder zu verbessern und die damit verbundene Lebensqualität ebenfalls zu erhalten oder gar zu verbessern (20, 74).

1.4.2. Therapieempfehlungen

Neben der Kontrolle der Risikofaktoren und rechtzeitiger Prävention nimmt bei gefäßassoziierten retinalen Erkrankungen mit Makulabeteiligung wie DR oder AMD die intravitreale Medikamenteneingabe mit Anti-VEGF Substanzen einen entscheidenden Stellenwert ein (75). Die Behandlungsempfehlungen der Deutschen Retinologischen Gesellschaft und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft für die Behandlung der feuchten AMD befürworten die intravitreale Anti-VEGF Therapie als derzeitige Standardbehandlung (70, 72, 73, 76-82). Für die DR mit DMÖ wird neben der intravitrealen Eingabe von Steroiden ebenfalls die Eingabe von Anti-VEGF Substanzen empfohlen (71, 83).

Zusammenfassend beginnt man die Anti-VEGF Therapie bei der feuchten AMD mit drei im Abstand von vier Wochen liegenden, bei der DR mit DMÖ mit vier im Abstand von vier Wochen liegenden intravitrealen anti-VEGF Eingaben, um dann in regelmäßigen Nachkontrollen bei Bedarf oder nach einem vorher festgesetzten Therapieschema diese Eingaben zu wiederholen.

1.5. Sehfunktion und Lebensqualität

Weltweit schätzte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2002 die Zahl der Blinden auf 37 Mio. Menschen, während mehr als 161 Mio. Menschen an einer deutlichen Sehbeeinträchtigung litten. In westlichen Ländern stellt die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) den häufigsten Erblindungsgrund dar, gefolgt von Glaukom und diabetischer Retinopathie (DR) (84). Die Zahl der Erblindungen und Sehbehinderungen in Deutschland wurde für das Jahr 2002 mit etwa 164.000 Blinden und etwa 1.066.000 Sehbehinderten angegeben (33). Eine neuere Studie hat, wie viele vorangegangene Studien auch, ergeben, dass die Beeinträchtigung des Sehvermögens direkt mit einem Verlust der Lebensqualität korreliert (85). Dabei umfasst die Lebensqualität unterschiedlichste Aspekte des Alltags, die bei einer reduzierten Sehschärfe ebenfalls in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt sind (86). Ein weiterer Aspekt zur Bedeutung des Sehvermögens ist der soziale Faktor. Bei einem reduziertem Sehvermögen ist nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen entsprechend der Erkrankung weniger oder mehr betroffen, es kann zur sozialen Abhängigkeit oder sogar zur sozialen Isolation kommen (87). Dabei spielen subjektive Wahrnehmungen als auch objektiv-physikalische Aspekte im Kontext der sehschärfeassoziierten Lebensqualitätsminderung eine wichtige Rolle (88). Oft sind mit zunehmend schlechterem Sehvermögen in solchen Situationen eine Beeinträchtigung der Unabhängigkeit, der Lebensqualität und des seelischen Wohlbefindens verbunden bis hin zu einem möglichen Verlust des Arbeitsplatzes, Einkommenseinbußen und einer drohenden sozialen Isolation (24, 25, 89).

Der Anspruch der modernen Ophthalmologie ist der Schutz, die Verbesserung und, soweit möglich, auch eine Wiederherstellung des Sehvermögens. Dabei werden medikamentöse

und/oder operative Interventionen in Anspruch genommen. Ein wichtiger Ansatz, um den Betroffenen Hilfe anbieten zu können, ist es, neben den objektiv-physikalischen Messungen auch das subjektive Empfinden des Patienten im Sinne der subjektiv angegebenen Lebensqualität zu erfassen und auszuwerten. Die Analyse der erhobenen Messwerte ist sehr nützlich, wenn es darum geht, das Ausmaß und die Auswirkungen der Belastung zu begreifen und bietet eine Orientierung in der Entscheidungsfindung der richtigen Therapie und dem richtigen Zeitpunkt der geplanten Intervention (86, 88). Im Praxisalltag verwendet man zur Erfassung und Auswertung der Lebensqualität standardisierte spezifische Fragebögen wie den Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) oder den standardisierten europäischen EuroQoL (EQ-5D). Diese Fragebögen versuchen aus unterschiedlichen Blickwinkeln heraus den Einfluss einer Sehminderung und der damit verbundenen Änderungen im Alltag auf die empfundene Lebensqualität zu erfassen und, soweit möglich, zu quantifizieren.

1.6. Zielsetzung

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie hat sich mittlerweile bei der Behandlung der AMD und DMÖ bei DR zum Therapiestandard entwickelt. Die damit verbundene zunehmende Herausforderung ist es, den betroffenen Patienten die Notwendigkeit wiederholter Eingaben und die Wichtigkeit regelmäßiger Kontrollen und sich wiederholender Bewertungen des Netzhautbefundes zu verdeutlichen, um die für den jeweiligen Patienten bestmöglichen Krankheitsverlauf unter Therapie zu gewährleisten. Im klinischen Alltag ist immer wieder zu erkennen, dass der betroffene Patient den Gewinn seiner Lebensqualität dem Aufwand gegenüberstellt, der mit seiner Therapie, den wiederholten Injektionen in den Glaskörper und der regelmäßigen Kontrollen, einhergeht. Vereinfacht ausgedrückt wird der Lebensqualitätszugewinn der Behandlung dem Lebensqualitätsverlust des Aufwandes dieser Behandlung gegenübergestellt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Lebensqualität von AMD- und DR-Patienten, die wiederholt intravitreale Eingaben bekommen, anhand von standardisierten Fragebögen zu erfassen und miteinander zu vergleichen. Damit soll die Lebensqualität in Abhängigkeit von den Faktoren Sehschärfe (1.), aber auch Anzahl der Spritzen (2.), und weiteren aus den Fragebögen erstellten Indizes (3.) geprüft, bewertet und miteinander verglichen werden.

2. Methoden

2.1. Patientenselektion

Die Erfassung der auszuwertenden Daten der eingeschlossenen Patienten fand in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Es wurden nur Patienten mit einer gesicherten Diagnose (klinische Untersuchung und bildgebende Diagnostik wie optische Kohärenztomographie bzw. Fluoreszeinangiographie) der diabetischen Retinopathie (DR) oder altersbedingten Makuladegeneration (AMD) befragt. Alle eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung eine intravitreale Therapie mit mindestens drei Eingaben mit Ranibizumab (Lucentis®) erhalten. Zur Erfassung und Bewertung der Lebensqualität wurden die standardisierten Fragebögen VFQ-25 und EQ-5D (siehe 2.2.) verwendet. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Erfassung der Daten. Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte in den meisten Fällen selbständig, bei eingeschränkter Sehfähigkeit und/oder eingeschränkter Fähigkeit zur Mitarbeit wurden die Fragebögen mithilfe einer dritten Person ausgefüllt. Folgende Daten wurden zusätzlich zu den Fragebögen aufgenommen: HbA1c - Wert (bei DR), welches Auge wurde behandelt, Anzahl der Spritzen, Beginn der Anti-VEGF-Therapie, Letzter aktuelle bestkorrigierte Sehschärfe. Neben der klinischen Untersuchung der Netzhaut mithilfe der indirekten Ophthalmoskopie wurde die Sehschärfe mit ETDRS-Sehtafeln bestimmt.

2.2 Fragebogen

Zur Befragung und Auswertung der Lebensqualität, wurde der spezifische Fragebogen Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) mit einem zusätzlichen Appendix verwendet, der insgesamt aus 39 Fragen besteht. Der zweite in dieser Arbeit verwendete Fragebogen war der standardisierte europäische EuroQoL (EQ-5D), ein aus 5 Fragen bestehender Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität.

2.2.1 Visual Function Questionnaire (VFQ-25) – Fragebogen

Der VFQ-25 Fragebogen wurde von dem National Eye Institute (NEI) entwickelt, um den selbst empfundenen sehassozierten Gesundheitsstatus und die Lebensqualität eines an einer Sehstörung leidenden Patienten zu erfassen und zu bewerten. Er ist der meistgenutzte Fragebogen in der Augenheilkunde zur Erfassung der Lebensqualität (90). Hierbei wird der Einfluss einer Sehstörung auf allgemeine Gesundheitsbereiche, emotionales Wohlbefinden, soziale Funktionstüchtigkeit, Zufriedenheit und auf die aufgabenorientierten Bereiche des Alltags erfasst (91, 92). Der VFQ-25 Fragebogen wird in 12 sehspezifische Skalen unterteilt und liefert Informationen zur Beeinträchtigung der Lebensqualität wie folgt:

1. Allgemeiner Gesundheitszustand (AG) mit 2 Fragen (1=ausgezeichnet bis 6=schlecht)
2. Allgemeine Sehkraft (AS) mit 2 Fragen (1=ausgezeichnet bis 6=vollständig blind) mit Korrektur durch Brille oder Kontaktlinsen
3. Augenschmerzen (ASM) mit 2 Fragen zu Schmerzen, Brennen oder Jucken
4. Nahsicht (NS) mit 6 Fragen (1=keine Schwierigkeiten bis 6=aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse) zu sehbedingten Einschränkungen beim Lesen, Kochen, Nähen, oder allgemeinen Hausarbeiten
5. Fernsicht (FS) mit 6 Fragen zu Schwierigkeiten beim Lesen von Straßenschildern, Treppensteigen bei Nacht/in der Dämmerung, Wiedererkennen und Fernsehen
6. Soziale Funktionsfähigkeit (SF) mit 3 Fragen zu Einschränkungen beim Erkennen der Reaktion anderer Personen, beim Treffen und Unterhalten mit Bekannten
7. Psychisches Befinden (PB) mit 5 Fragen zu Sorgen bezüglich der Sehkraft, sehkraftbedingte Hemmungen, Gefühl des Kontrollverlustes und der Reizbarkeit
8. Ausübung sozialer Rollen (ASR) mit 4 Fragen zu begrenzter Ausübung gewohnter Arbeiten, erhöhte Einschränkung und Notwendigkeit von Fremdhilfe
9. Abhängigkeit von anderen (AA) mit 4 Fragen zur Häufigkeit des zuhause Bleibens aufgrund der Sehbehinderung, Notwenigkeit sich auf andere verlassen zu müssen, viel Hilfe zu benötigen
10. Probleme beim Autofahren (PA) mit 3 Fragen zum Fahren bei Nacht sowie bei fremden und vertrauten Strecken
11. Farbsehen (F) mit einer Frage zu Schwierigkeiten beim Aussuchen passender Kleidung

12. Peripheres Sehen (PS) mit einer Frage zur Wahrnehmung von alltäglichen Dingen Nahbereich

Der Fragebogen wurde so konzipiert, dass die Fragen unabhängig von der Art der zugrundeliegenden ophthalmologischen Erkrankung relevant sein sollten. Damit soll anhand eines gemeinsamen Maßstabes auch ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Krankheitsgruppen in Bezug auf die sehbezogene Lebensqualität möglich sein (88).

Die Auswertung der einzelnen Fragen erfolgt durch die Erstellung von Skalenwerten von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtmöglichen Wert darstellt und 100 ein sehr gutes Sehvermögen bzw. keine Einschränkungen wiedergibt, s. Tabelle 1 (93). Im weiteren Schritt werden jeweils dann die Mittelwerte der sehspezifischen 12 Skalen berechnet. Antworten wie „aus anderen Gründen“, „aufgehört“ oder „kein Interesse“ sowie fehlende Daten werden bei der Kalkulation der Skalen berücksichtigt und in der entsprechenden Skala miteinbezogen. Unter Umständen können fehlende Daten dazu führen, dass eine Skala nicht erfasst werden kann (88, 94). Dies war in dieser Studie allerdings nicht der Fall.

Die daraus ermittelte Gesamtauswertung wird auch als „Composite“ bezeichnet. Dieser resultiert aus dem errechneten Mittelwert aller berechneten 12 Skalen. Dadurch, dass man den Durchschnitt der Skalen ermittelt und dann den Composite errechnet und nicht den Durchschnitt aller einzelnen Fragen, berücksichtigt man eine entsprechend gleichmäßige Gewichtung der einzelnen Skalen und damit der einzelnen Bereiche des konstruierten Fragebogens und nicht die der einzelnen Fragen. Der allgemeine Gesundheitszustand (general health) besitzt eine eigens auszuwertende Skala. Somit besteht die Möglichkeit, den Composite unter Berücksichtigung des Gesundheitszustandes oder ohne diesen (mit oder ohne general health) zu berechnen. Die deutsche Übersetzung des VFQ-25 wurde bereits in diversen Studien validiert und als zuverlässige standardisierte Methode der sehassozierten Lebensqualitätsmessung etabliert (90, 95).

Nummer der Frage	Antwortkategorie	Umgewandelter Wert in %
1, 3, 4, 15c(b)	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
2	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	0	0
5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16 A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
	6	fehlende Daten
17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25 A11a, A11b, A12, A13	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100
A1, A2 1 10	0	0
	1	10
	2	20
	3	30
	4	40
	5	50
	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	100

Tabelle 1: Auswertungsschlüssel zum Umwandeln der Rohdaten in Prozentzahlen (94).

Skala	Anzahl der Fragen pro Skala	Fragen für die Bestimmung des Mittelwertes für jeweilige Skala
1. Allgemeiner Gesundheitszustand	2	1, A1
2. Allgemeine Sehkraft	2	2, A2
3. Augenschmerzen	2	4, 19
4. Nahsicht	6	5, 6, 7, A3, A4, A5
5. Fernsicht	6	8, 9, 14, A6, A7, A8
6. Soziale Funktionsfähigkeit	3	11, 13, A9
7. Psychische Probleme	5	3, 21, 22, 25, A12
8. Ausübung sozialer Rollen	4	17, 18, A11a, A11b
9. Abhängigkeit von anderen	4	20, 23, 24, A13
10. Probleme mit dem Autofahren	3	15c, 16, A10
11. Farbsehen	1	12
12. Peripheres Sehen	1	10

Tabelle 2: Berechnung der Mittelwerte der 12 Skalen des VFQ-25 Fragebogens (94) aus den einzelnen Fragen

2.2.2 European Quality of Life (EQ-5D) – Fragebogen

Der EQ-5D Fragebogen ist ein weiteres standardisiertes Instrument zur Messung und Auswertung der Lebensqualität von Patienten. Er besteht aus 2 Teilen, dem deskriptiven Teil und der visuellen analogen Skala (VAS) mit dem ermittelten time trade off-Wert (TTO). Dieser wurde 1987 entwickelt und 1990 von EuroQoL (European Quality of Life) eingeführt (96, 97). Der erste Teil des EQ-5D Fragebogens besteht aus 5 Fragen zur selbsteingeschätzten Auskunft über Beweglichkeit und Mobilität, Selbstversorgung, Durchführung von allgemeinen Tätigkeiten, Schmerzen und körperliche Beschwerden, sowie Angst oder Niedergeschlagenheit. Jede Frage entspricht einer Dimension und beschreibt über drei Antwortmöglichkeiten den Gesundheitszustand (98): 1. Keine Probleme, 2. Einige Probleme, 3. Extreme Probleme. Der bestimmte Gesundheitszustand der Befragten wird mittels einer Indexzahl zwischen 0 bis 1 zum Ausdruck gebracht, wobei 0 einen sehr schlechten Gesundheitszustand wiedergibt und 1 den bestmöglichen Gesundheitszustand beschreibt. (97, 99). Das ermittelte Profil und der einzelne Indexwert können für unterschiedliche klinische und wirtschaftliche Fragestellungen der Gesundheit bei Bevölkerungsumfragen verwendet werden.

Im zweiten Teil des EQ-5D Fragebogens werden die subjektiven bzw. die von den Patienten angegebenen TTO- und VAS-Werte aufgenommen. Der TTO-Wert ist ein spezifisches Hilfsmittel für die Bestimmung der Lebensqualität in der Gesundheitsversorgung und wurde von *Torrance et al.* entwickelt (86, 100). Dabei muss der Betreffende bei einem chronischen körperlichen Leiden zwischen zwei Alternativen auswählen: 1. Das verbleibende Leben mit dem festgestellten Leiden zu leben oder 2. Ein kürzeres, aber gesundes Leben zu führen ohne das festgestellte Leiden (100, 101).

Mit der Visuellen Analogskala (VAS) wird auf einer Skala eine subjektive Bewertung des allgemeinen momentanen Zustandes aufgenommen, die der Patient selbst bestimmt und die unabhängig von den vorangegangenen 5 Antworten des Fragebogens sind. Der von den Patienten auf der Skala angegebene Wert beschreibt und misst das subjektive Empfinden aufgrund der oben genannten Beschwerden. Die Selbsteinschätzung beschreibt die Empfindung bezüglich Sehfähigkeit und des allgemeinen Gesundheitszustandes im Sinne des Wohlbefindens. Die Skala hat eine Spannweite zwischen 0 (schlechtester Zustand) und 100 (bester Zustand), siehe Anlage Kapitel 7.5.4 (102). Für die Auswertung des EQ-5D Fragebogens wurde die von der EuroQol Group zur Verfügung gestellte Excel-Tabelle mit der entsprechenden Formel für Deutschland verwendet [95]. Die VAS kommt in der Forschung und Therapie von Schmerzen zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemein

Insgesamt wurden für die Auswertung der Studie 121 Patienten eingeschlossen, davon 59 Männer und 62 Frauen, die eine Therapie mit mindestens drei intravitrealen Eingaben bekommen haben. Die Gesamtzahl der intravitrealen Eingaben aller eingeschlossenen Patienten war 1097. Von den 121 Patienten hatten 73 Patienten die Diagnose einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD), 48 Patienten hatten die Diagnose einer diabetischen Retinopathie. Die AMD-Gruppe hatte durchschnittlich 10,6 intravitreale Eingaben mit Lucentis® erhalten, während es in der DR-Gruppe durchschnittlich 6,7 Spritzen waren. Weitere Patientendaten können Tabelle 3 entnommen werden.

	AMD-Gruppe	DR-Gruppe
Anzahl n	73	48
Geschlecht m/w	29/44	30 /18
Durchschnittsalter in Jahren	73,8±8,0	64,5±17,5
Gesamtzahl IVT	815	282
Bestkorrigierte Sehschärfe	0,34±0,25	0,36±,25

Tabelle 3: Daten aller eingeschlossenen Patienten geordnet nach AMD- und DR-Gruppe.

Die Verteilung der Gesamtzahl (n=1097) der intravitrealen Eingaben mit Lucentis für die jeweiligen Patienten kann Tabelle 4 entnommen werden, wobei jeder eingeschlossene Patient mindestens drei Eingaben erhalten hat, die meisten Eingaben hatte ein AMD-Patient mit insgesamt 38 Spritzen.

Anzahl Spritzen	Anzahl AMD-Gruppe	Anzahl DR-Gruppe
3	9	14
4	2	6
5	9	2
6	7	7
7	1	2
8	4	2
9	7	2
10	4	4
11	4	3
12	4	1
13	3	3
14	4	1
15	3	0
16	3	1
17	1	0
20	2	0
21	1	0
25	1	0
29	1	0
30	1	0
33	1	0
38	1	0

Tabelle 4: Aufschlüsselung aller erhaltenen intravitrealen Eingaben (n=1097) auf die einzelnen AMD- und DR-Patienten.

Die entsprechende Aufschlüsselung der Sehschärfe aller eingeschlossenen AMD- und DR-Patienten kann analog zu Tab. 4 in Tab. 5 ersehen werden.

Visus	Anzahl AMD-Gruppe	Anzahl DR-Gruppe
0,02	1	0
0,028	2	0
0,04	1	1
0,05	7	2
0,06	1	0
0,1	1	1
0,125	8	7
0,16	4	4
0,2	3	6
0,25	3	3
0,32	12	3
0,4	7	5
0,5	8	6
0,6	6	4
0,8	6	4
1	2	2

Tabelle 5: Aufschlüsselung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus) aller Patienten auf die einzelnen AMD- und DR-Patienten.

Die AMD-Gruppe erreicht einen Composite-Lebensqualitätsscore im VFQ-25-Fragebogen von $65,38 \pm 21,40$ ohne general health und $64,59 \pm 20,57$ mit general health. Die DR-Gruppe erreicht durchschnittlich einen Score von $72,20 \pm 17,00$ ohne general health und $70,84 \pm 16,00$ mit general health. Die Unterschiede zwischen der AMD- und der DR-Gruppe deuten hin auf Tendenzen zu einer höher empfundenen Lebensqualität in der DR-Gruppe, die aber nicht signifikant sind ($p=0,066$ ohne und $p=0,078$ mit general health, s. Abb. 12a, b), obwohl die Anzahl der intravitrealen Eingaben in der AMD-Gruppe deutlich höher ist als in der DR-Gruppe (10,6 vs. 6,7 Eingaben, $p<0,001$). Der durchschnittliche TTO- bzw. VAS-Score des EQ-5D Fragebogens beträgt in der AMD-Gruppe $0,85 \pm 0,20$ bzw. $0,78 \pm 0,22$ und in der DR-Gruppe $0,85 \pm 0,21$ bzw. $0,79 \pm 0,22$ ($p=0,98$ für TTO und $p=0,78$ für VAS, s. Abb. 12c, d).

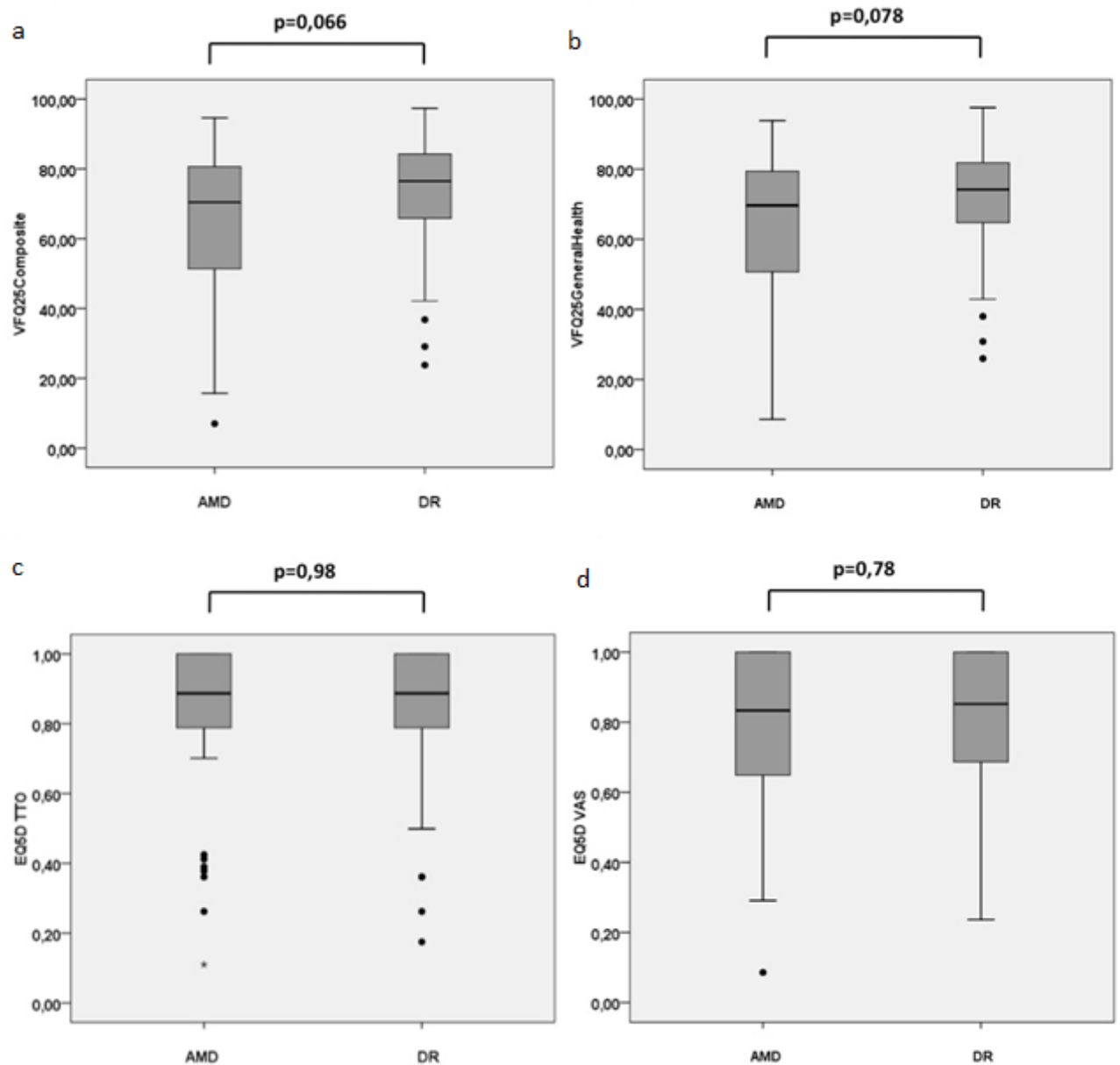


Abbildung 12: VFQ-25 Lebensqualitätsscores ohne general health (12a) und mit general health (12b) sowie die EQ-5D TTO- und VAS-Scores (12c, d) für die AMD- und DR-Gruppe.

3.2. Korrelationsanalysen

Erwartungsgemäß zeigen die Korrelationen zwischen der bestkorrigierten Sehschärfe und den in den Fragebögen VFQ-25 und EQ-5D ermittelten Indizes als Maß für die Lebensqualität hohe Signifikanzen, sowohl insgesamt, als auch bei der AMD- und der DR-Gruppe, s. Tabellen 6 bis 8. Dabei korreliert die Sehschärfe mit den Indizes des VFQ-25 Fragebogens ohne Ausnahme höher als mit den Indizes des EQ-5D Fragebogens.

Alle Patienten	VFQ-25 ohne general health	VFQ-25 mit general health	EQ-5D TTO	EQ-5D VAS
Bestkorrigierte Sehschärfe	<i>0,455; p<0,001</i>	<i>0,449; p<0,001</i>	<i>0,267; p=0,004</i>	<i>0,275; p<0,003</i>

Tabelle 6: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sehschärfe und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle eingeschlossenen Patienten.

AMD-Gruppe	VFQ-25 ohne general health	VFQ-25 mit general health	EQ-5D TTO	EQ-5D VAS
Bestkorrigierte Sehschärfe	<i>0,432; p<0,001</i>	<i>0,435; p<0,001</i>	<i>0,223; p=0,064</i>	<i>0,235; p=0,050</i>

Tabelle 7: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sehschärfe und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der AMD-Gruppe.

DR-Gruppe	VFQ-25 ohne general health	VFQ-25 mit general health	EQ-5D TTO	EQ-5D VAS
Bestkorrigierte Sehschärfe	<i>0,82; p<0,001</i>	<i>0,450; p<0,001</i>	<i>0,344; p=0,019</i>	<i>0,350; p=0,017</i>

Tabelle 8: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sehschärfe und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der DR-Gruppe.

Im Gegensatz dazu sind die Korrelationen zwischen der Anzahl der intravitrealen Eingaben und den Indizes beider Fragebögen sowohl für die AMD-, als auch für die DR-Gruppe und für alle eingeschlossenen Patienten ohne Ausnahme nicht signifikant, s. Tabellen 9 bis 11.

All Patienten	VFQ-25 ohne general health	VFQ-25 mit general health	EQ-5D TTO	EQ-5D VAS
Anzahl intravitreale Eingaben	-0,055 p=0,548	-0,061; p=0,51	0,084; p=0,371	0,021; p=0,824

Tabelle 9: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Anzahl intravitrealer Eingaben und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle eingeschlossenen Patienten.

AMD-Gruppe	VFQ-25 ohne general health	VFQ-25 mit general health	EQ-5D TTO	EQ-5D VAS
Anzahl intravitreale Eingaben	-0,071; p=0,549	-0,070 p=0,557	0,004; p=0,976	-0,068; p=0,577

Tabelle 10: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Anzahl intravitrealer Eingaben und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der AMD-Gruppe.

DR-Gruppe	VFQ-25 ohne general health	VFQ-25 mit general health	EQ-5D TTO	EQ-5D VAS
Anzahl intravitreale Eingaben	0,432; p=0,276	0,132; p=0,372	0,249; p=0,096	0,211; p=0,160

Tabelle 11: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Anzahl intravitrealer Eingaben und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der DR-Gruppe.

3.3. Subpopulationsanalyse

Alle Patienten, die mehr als sechs Injektionen erhalten hatten, wurden gesondert in einer Subpopulationsanalyse untersucht. Die betraf insgesamt 46 Patienten aus der AMD-Gruppe und 19 Patienten aus der DR-Gruppe.

Die Patienten mit AMD und mindestens sieben Eingaben hatten dabei im Durchschnitt $14,2 \pm 6,9$ Spritzen erhalten und damit signifikant mehr als diejenigen mit DR mit durchschnittlich $10,6 \pm 2,4$ Injektionen ($p=0,031$). Die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe der AMD-Patienten beträgt $0,31 \pm 0,24$ und unterscheidet sich nicht signifikant von der Sehschärfe der DR-Patienten mit $0,35 \pm 0,22$ ($p=0,52$) in dieser Subgruppenanalyse.

Der durchschnittliche Composite-Lebensqualitätsscore im VFQ-25-Fragebogen für die AMD-Subpopulation mit mindestens sieben Eingaben beträgt $64,56 \pm 21,07$ ohne general health und $63,78 \pm 20,13$ mit general health und für die entsprechende DR-Subpopulation $76,94 \pm 16,62$ ohne general health und $75,29 \pm 15,49$ mit general health. Der Unterschied zwischen der AMD- und der DR-Gruppe ist signifikant ($p=0,016$ ohne general health und $p=0,017$ mit general health, s. Abb. 13a, b).

Der durchschnittliche TTO- bzw. der VAS-Index des EQ-5D Fragebogens beträgt für die AMD-Gruppe mit mindestens sieben Eingaben $0,86 \pm 0,18$ bzw. $0,78 \pm 0,22$ und für die entsprechende DR-Subpopulation $0,91 \pm 0,17$ bzw. $0,86 \pm 0,18$. Die Unterschiede zwischen der AMD- und der DR-Subpopulation sind bei den TTO- und VAS-Indizes nicht signifikant ($p=0,31$ für TTO und $p=0,14$ für VAS, s. Abb. 13c, d).

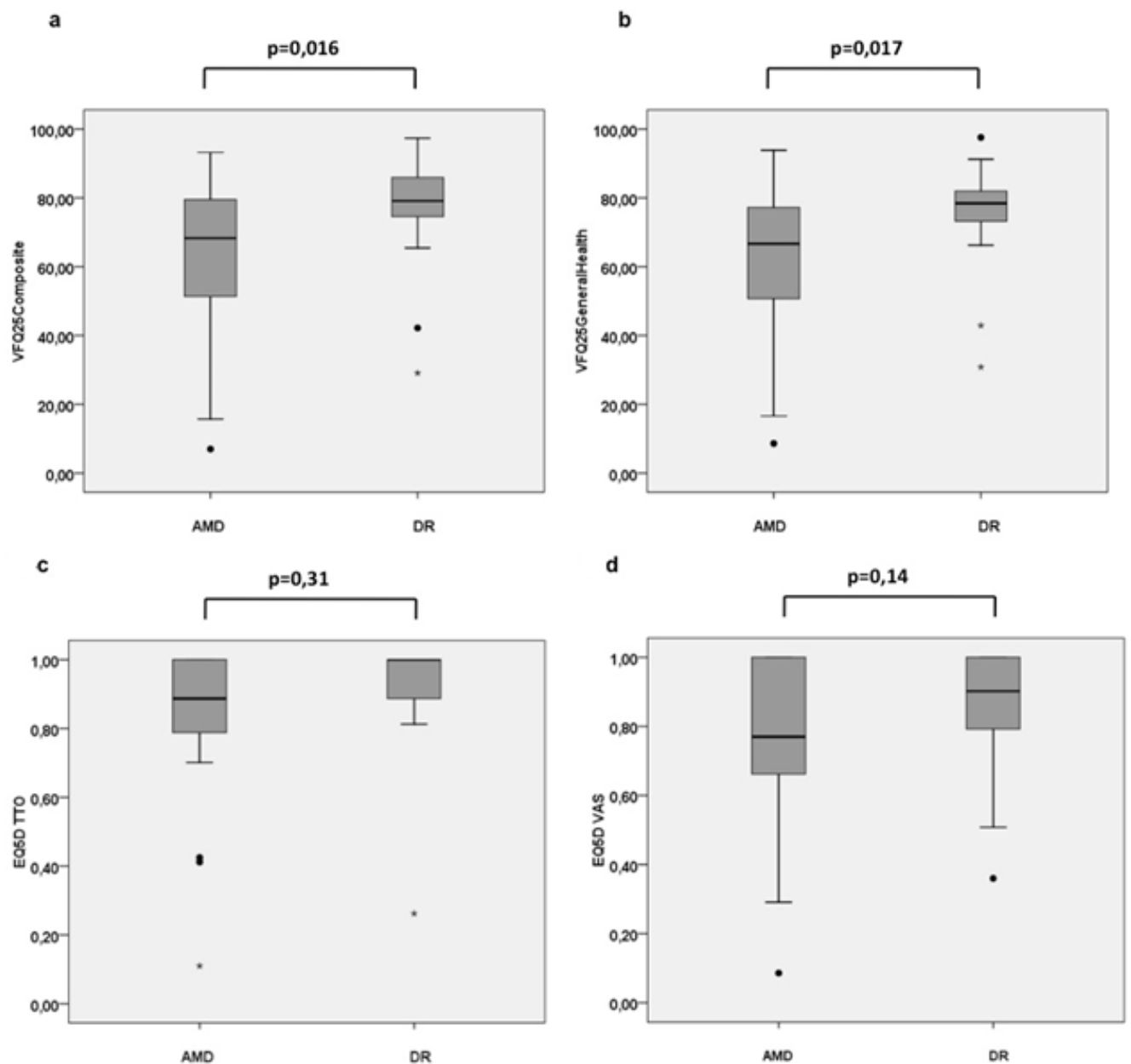


Abbildung 13: VFQ-25 Lebensqualitätsscores ohne general health (14a) und mit general health (14b) sowie die EQ-5D TTO- und VAS-Scores (14c, d) für die AMD- und DR-Subpopulation mit mindestens sieben intravitrealen Eingaben.

4. Diskussion

Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren bei Patienten mit AMD oder DR mit Makulaödem hat in der letzten Dekade signifikant an Bedeutung gewonnen und wird in Industrienationen an entsprechend ausgestatteten Zentren standardmäßig durchgeführt. Da diese Eingaben wiederholt durchgeführt werden müssen und der betroffene Patient immer wieder kontrolliert werden muss, entstehen sowohl für die behandelnde Person als auch für den behandelten Patienten Umstände, welche die vom Patienten empfundene Lebensqualität beeinflussen und ins Verhältnis zum Nutzen der Behandlung gesetzt werden müssen.

Die bestkorrigierte Sehschärfe korreliert sowohl insgesamt, als auch in den beiden Gruppen AMD und DR eindeutig mit der empfundenen Lebensqualität. Je höher die Sehschärfe, desto eindeutig höher die Lebensqualität. Dahingegen korreliert die Anzahl der intravitrealen Eingaben sowohl insgesamt, als auch in beiden Gruppen nicht mit der Lebensqualität. Patienten, die in der AMD-Gruppe viele intravitreale Eingaben erhalten hatten, gaben bei vergleichbarer Sehschärfe keine signifikant schlechtere Lebensqualität an als solche, die in der DR-Gruppe weniger intravitreale Eingaben erhalten hatten. Die Umstände seitens des Patienten, welche mit diesen Eingaben in das betroffene Auge verbunden sind, wirken sich also scheinbar nicht auf die vom Patienten wahrgenommene betroffene Lebensqualität aus und sollten daher auch nicht als tragender Grund angegeben werden, um Patienten die Behandlung mit wiederholten Eingaben vorzuenthalten.

Die Ergebnisse bei der Analyse der Korrelation zwischen Sehschärfe, Spritzenanzahl und Lebensqualität fallen mit dem VFQ-25 Fragebogen eindeutiger und höher signifikant aus als mit dem EQ-5D Fragebogen. Diese Beobachtung bezüglich der beiden Fragebögen setzt sich auch in den weiterführenden Ergebnissen der Untersuchungen fort und könnte damit erklärt werden, dass der ausführlichere VFQ-25 Fragebogen Merkmale und Eckpunkte der Lebensqualität genauer, ausführlicher und sensibler zu erfassen scheint, als der kompaktere und weniger ausführlich gestaltete EQ-5D Fragebogen (91, 103). Der vor fast zwei Jahrzehnten vom National Eye Institute (Bethesda, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika) entworfene VFQ-25 Fragebogen hat sich über die Grenzen der Augenheilkunde in zahlreichen anderen Fachgebieten als gebrauchsfähiges Arbeitsmittel etabliert, um die Lebensqualität aus verschiedenen Blickwinkeln heraus abhängig von der bestehenden Sehschärfe zu bewerten

(104-107). Dabei scheint er auch in dieser Arbeit hinsichtlich Aussagekraft und Sensitivität dem schon früher entwickelten und weniger ausführlichen EQ-5D Fragebogen überlegen zu sein, sowohl dem TTO-score als auch dem VAS-score. Beide Varianten des in dieser Arbeit unterlegenen EQ-5D Fragebogens erzielen untereinander vergleichbare Ergebnisse und können daher weder als geeigneter, noch als ungeeigneter empfohlen werden. In dieser Arbeit zeigte sich letztendlich kein Unterschied zwischen dem geeigneteren VFQ-25 Fragebogen mit general health Komponente und ohne general health Komponente, so dass der zusätzliche Baustein der allgemeingesundheitlichen Fragen (= mit general health) den Aussagewert des VFQ-25 Fragebogens bei der Erfassung der sehschärfeassoziierten Lebensqualität keinen zusätzlichen Informationsgewinn darstellt. Aus unserer Erfahrung heraus empfehlen wir daher bei Untersuchungen hinsichtlich der Lebensqualität in Abhängigkeit von der bestehenden Sehschärfe den ausführlicheren und sensitiver erscheinenden Fragebogen VFQ-25 ohne general health Komponente.

Bei vergleichbarer Sehschärfe beider Gruppen mit mindestens drei intravitrealen Eingaben zeigt die DR-Gruppe eine tendenziell höher empfundene Lebensqualität als die AMD-Gruppe, obwohl letztere durchschnittlich deutlich mehr intravitreale Eingaben erhalten hat als die DR-Gruppe. Allerdings wird dieser Befund aus den Ergebnissen der Auswertung des VFQ-25 Fragebogens deutlich, wohingegen der EQ-5D Fragebogen diesbezüglich wieder keinerlei Tendenzen erkennen lässt, weder im TTO- noch im VAS-Teil. Für die tendenziell höher empfundene Lebensqualität der DR-Gruppe gibt es unter anderem folgende Erklärungsmöglichkeiten: Zum einen kann die im Vergleich zur AMD-Gruppe deutlich niedrigere Anzahl an intravitrealen Eingaben der Grund dafür sein, obwohl in beiden Gruppen im direkten Vergleich keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Eingaben und der Lebensqualität gefunden werden konnte. Spekulativ könnte man annehmen, dass ab einer gewissen Höhe des Unterschieds an Eingaben diese zunehmend spürbar zur empfundenen Lebensqualität beitragen könnten. Wenn also überdeutlich mehr Spritzen eingegeben werden müssen, dann macht sich das ebenfalls auf die empfundene Lebensqualität im Sinne einer Verschlechterung bemerkbar. Zum anderen könnte aber auch deshalb die AMD-Gruppe eine tendenziell niedrigere Lebensqualität empfinden, weil diese Erkrankung selektiv nur die Sehkraft beeinträchtigt und der betroffene AMD-Patient damit eine deutlichere Verschlechterung der sehkraft-basierten Lebensqualität wahrnimmt als ein Patient mit Diabetes und DR, eine chronische Erkrankung, die den gesamten Organismus betrifft. Der

Patient mit DR ist womöglich an seine chronische Grunderkrankung gewöhnt und empfindet seine Lebensqualität unter Umständen nicht so stark beeinträchtigt, wie der ansonsten gesunde und nur an den Augen erkrankte AMD-Patient.

Bei der Auswertung der Subpopulationsanalyse von Patienten mit mindestens sieben intravitrealen Eingaben zeigte sich eine mit der Grundgesamtheit dieser Studie vergleichbare Situation: Bei vergleichbarer Sehschärfe der beiden Gruppen AMD und DR zeigt die AMD-Gruppe eine signifikant höhere durchschnittliche Anzahl an Eingaben als die DR-Gruppe ($14,2 \pm 6,9$ vs. $10,6 \pm 2,4$ Injektionen, $p=0,031$). Die deutlich höhere Lebensqualität der DR-Gruppe bei weniger Injektionen im Vergleich zur AMD-Gruppe im sensitiveren VFQ-25 Fragebogen in der Auswertung der Subpopulationsanalyse mit mindestens sieben Eingaben erlaubt die gleiche Erklärung, wie schon weiter oben bei der Auswertung der Gesamtpopulation mit mindestens drei Eingaben: Zum einen die höhere durchschnittliche Anzahl an Eingaben bei der AMD-Gruppe, wobei auch hier, wie schon weiter oben erwähnt, bei der Höhe des Unterschieds ab einem gewissen Wert die Anzahl der Spritzen zur empfundenen Lebensqualität im Sinne einer Verschlechterung beitragen könnte. Zum anderen wieder die Tatsache, dass bei Patienten mit chronischer Diabeteserkrankung die Toleranzschwelle zur Herabsetzung der Lebensqualität höher ist als bei AMD-Patienten, die an einer Erkrankung leiden, welche ausschließlich nur die Sehschärfe betrifft.

Eine interessante Beobachtung ist die, dass bei Patienten mit mindestens drei Eingaben, was im klinischen Alltag der sogenannten initialen Upload-Phase der Behandlung entspricht - den drei ersten Behandlungsmonaten - die empfundene Lebensqualität der DR-Gruppe tendenziell höher ist als in der AMD-Gruppe und bei Patienten mit mindestens sieben Eingaben - im klinischen Alltag etwa einem ganzen Behandlungsjahr entsprechend - die Lebensqualität als bereits signifikant höher empfunden wird. Diese Beobachtung spricht eher dafür, dass auch die Anzahl der Eingaben und die damit verbundenen Umstände seitens des Patienten über einen längeren Zeitraum gesehen auf die Lebensqualität des Patienten einen Einfluss zu haben scheint, obwohl in der direkten Korrelation zwischen Anzahl der Eingaben und Lebensqualität keine Signifikanz vorzufinden ist.

Eine Limitation der hier vorliegenden Arbeit neben der nicht allzu hohen, aber schon repräsentativen vorliegenden Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist die Tatsache, dass die erhobenen Werte zur Bewertung der Lebensqualität subjektiv sind und damit nicht von derselben Aussagekraft sind wie objektiv erhobene Messwerte. Um diesem Aspekt

bestmöglich entgegenzuwirken, kamen nur etablierte und standardisierte Fragebögen (VFQ-25 und EQ-5D) und ein standardisiertes Vorgehen bei den Befragungen zum Einsatz, um bestmögliche Bedingungen zu schaffen, die bei der Erhebung der Lebensqualität eine den Umständen entsprechende valideste Aussagekraft ermöglichen. Mit kontinuierlich zunehmender flächendeckender Verabreichung intravitrealer Eingaben weltweit ist in Zukunft auch mit deutlich größeren Studien mit höherer Anzahl an eingeschlossenen Patienten und mehr Eingaben pro Patienten über einen längeren Zeitraum zu rechnen.

5. Zusammenfassung

Sowohl die feuchte Form der Altersbedingten Makuladegeneration (AMD) als auch die Diabetische Retinopathie mit Makulaödem (DR) sind häufige Netzhauterkrankungen des mittleren und fortgeschrittenen Alters in westlichen Industrienationen, die den Ort des schärfsten Sehens betreffen und die zentrale Sehschärfe herabsetzen. Beiden Erkrankungen liegt pathophysiologisch eine retinale vaskuläre Komponente zugrunde mit konsekutiv im Augenerinneren erhöhten VEGF-Spiegeln, wobei eine wichtige Therapieoption für beide Entitäten AMD und DR aus wiederholten Eingaben von VEGF-Antikörpern in den Glaskörper (= intravitreale Injektionen) besteht. Dies hat Auswirkungen sowohl auf das Gesundheitssystem als auch auf den behandelten Patienten selbst, dessen Lebensqualität nicht nur durch die Augenerkrankung selbst sondern auch durch den Aufwand der sich wiederholenden Behandlung beeinflusst wird. Ziel dieser Arbeit war es, die mit den beiden etablierten Fragebögen VFQ-25 und EQ-5D ermittelte Lebensqualität von Patienten mit AMD oder DR zu vergleichen und sowohl mit der zentralen Sehschärfe als auch mit der Anzahl der intravitrealen Eingaben zu korrelieren.

Dabei hat sich gezeigt, dass die Sehschärfe eindeutig mit der empfundenen Lebensqualität korreliert, sowohl im gesamten Kollektiv, als auch in der AMD- und DR-Gruppe. Die Anzahl der Eingaben in den Glaskörper hingegen korreliert bei keiner der beiden untersuchten Gruppen direkt mit der empfundenen Lebensqualität. Bei vergleichbarer Sehschärfe und eindeutig weniger Eingaben in der DR-Gruppe liegt die empfundene Lebensqualität tendenziell höher als in der AMD-Gruppe, was einerseits durch die niedrigere Spritzenanzahl, andererseits durch eine erhöhte Toleranzschwelle der Patienten mit Diabetes im Vergleich zu der AMD-Gruppe erklärt werden kann, da letztere Erkrankung nur die Augen betrifft und daher die sehschärfeassoziierte Lebensqualitätsminderung stärker wahrgenommen wird.

In der Subpopulationsanalyse mit Patienten, die mindestens sieben Eingaben erhalten haben, was etwa einem klinischen Behandlungsjahr entspricht, werden diese tendenziellen Beobachtungen signifikant: Bei vergleichbarer Sehschärfe und deutlich niedrigerer Spritzenanzahl ist die Lebensqualität in der DR-Gruppe signifikant höher als in der AMD-Gruppe. Auch hier kann, wie schon in der allgemeinen Korrelationsanalyse, einerseits die eindeutig niedrigere Spritzenanzahl und andererseits die erhöhte Toleranzschwelle bezüglich

der erlebten Lebensqualitätsminderung im Vergleich zur AMD-Gruppe angeführt werden. Es bleibt somit der Eindruck, dass, je länger der Patient mit intravitrealen Eingaben behandelt wird, desto mehr der Einfluss der Anzahl der Eingaben auf die empfundene Lebensqualität zunimmt. Dabei ist in dieser Arbeit der ausführlichere VFQ-25 Fragebogen geeigneter, die sehstärkenassoziierte Lebensqualität zu erfassen als der EQ-5D Fragebogen.

Zusammenfassend ist bei der Behandlung der AMD und DR mit Makulaödem die Sehschärfe für die Lebensqualität wichtiger als die Anzahl der notwendigen Eingaben bzw. Behandlungen des Auges, wobei die Spritzenanzahl über einen längeren Zeitraum bei zunehmendem Aufwand einen zunehmend belastenden Faktor für die empfundene Lebensqualität darstellt.

7. Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Walter JHK. Kurzlehrbuch Physiologie. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2013. 376 p.
2. Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 3-15.
3. Grehn F. Augenheilkunde. Ausgabe 31 ed: Springer Verlag; 2009 17. November 2009.
4. Dictionary.com Unabridged: Dictionary.com2017,; [cited 2017 Nov]. Available from: <http://www.dictionary.com/browse/retina>
5. Augustin AJ. Augenheilkunde2007.
6. Renate Lüllmann-Rauch EA. Taschenlehrbuch Histologie: Thieme Verlag; 2015. 752 p.
7. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. 324 p.
8. medici v. Retina: Funktioneller Aufbau [Lernmodule]. Thieme Verlag; [cited 2018. Available from: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/retina+funktioneller+aufbau>.
9. Fishkin N, Jang YP, Itagaki Y, Sparrow JR, Nakanishi K. A2-rhodopsin: a new fluorophore isolated from photoreceptor outer segments. Organic & biomolecular chemistry. 2003;1(7):1101-5.
10. Schraermeyer U, Heimann K. Current understanding on the role of retinal pigment epithelium and its pigmentation. Pigment cell research. 1999;12(4):219-36.
11. Peyman GA, Bok D. Peroxidase diffusion in the normal and laser-coagulated primate retina. Investigative ophthalmology. 1972;11(1):35-45.
12. Bok D. The retinal pigment epithelium: a versatile partner in vision. Journal of cell science Supplement. 1993;17:189-95.
13. Bosch E, Horwitz J, Bok D. Phagocytosis of outer segments by retinal pigment epithelium: phagosome-lysosome interaction. The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society. 1993;41(2):253-63.
14. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema. Developments in ophthalmology. 2017;58:102-38.
15. Magnusson K. Pinpointing the Earliest Defects in Age-Related Macular Degeneration. PLoS Medicine. 2006;3(1):e38.
16. Graumann WuDS. CompactLehrbuch der gesamten Anatomie 04. Sinnessysteme, Haut, ZNS, Periphere Leitungsbahnen. 2005 ed: Schattauer 2004. 713 p.
17. Danny H. macula lutea [jpg]. 2008 [updated 08.11.2014. Retina Picture]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:SVG_anatomy#/media/File:Macula.svg.
18. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. Eye and Vision. 2016;3(1):34.
19. Fleckenstein M, Adrion C, Schmitz-Valckenberg S, Gobel AP, Bindewald-Wittich A, Scholl HP, et al. Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. Investigative ophthalmology & visual science. 2010;51(2):637-42.
20. Hariprasad SM. Current approaches to the management of diabetic macular edema. The American journal of managed care. 2016;22(10 Suppl):s292-s9.
21. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Survey of ophthalmology. 1995;39(5):367-74.

22. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1128-34.
23. Du H, Xiao X, Stiles T, Douglas C, Ho D, Shaw PX. Novel Mechanistic Interplay between Products of Oxidative Stress and Components of the Complement System in AMD Pathogenesis. *Open journal of ophthalmology*. 2016;6(1):43-50.
24. Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelissen F, Scholl HPN, Roeder I, et al. Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration in Deutschland. *Der Ophthalmologe*. 2008;106(3):242.
25. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Survey of ophthalmology*. 2003;48(3):257-93.
26. Gelfand BD, Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. *Trends in Molecular Medicine*. 22(8):656-70.
27. Girmens J-F, Sahel J-A, Marazova K. Dry age-related macular degeneration: A currently unmet clinical need. *Intractable Rare Dis Res*. 2012;1(3):103-14.
28. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614-8.
29. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1998;116(5):653-8.
30. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;122(4):564-72.
31. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.
32. Knauer C, Pfeiffer N. Erblindung in Deutschland – heute und 2030. *Der Ophthalmologe*. 2006;103(9):735-41.
33. Bertram PB. Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland_ Ursachen und Häufigkeit. *Der Augenarzt*. 2005:267-8.
34. Bundesausschuss G-BG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-190/2012-12-12_Modul1_Aflibercept.pdf].
35. Neubauer AS, Hirneiss CW. [Screening in ophthalmology : Stay healthy, recognize diseases early]. *Ophthalmologe*. 2014;111(8):791-802.
36. Schrader WF. [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. *Ophthalmologe*. 2006;103(9):742-8.
37. Alster Y, Bressler NM, Bressler SB, Brimacombe JA, Crompton RM, Duh YJ, et al. Preferential Hyperacuity Perimeter (PreView PHP) for detecting choroidal neovascularization study. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1758-65.
38. Goldstein M, Loewenstein A, Barak A, Pollack A, Bukelman A, Katz H, et al. Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2005;25(3):296-303.
39. Koh JE, Acharya UR, Hagiwara Y, Raghavendra U, Tan JH, Sree SV, et al. Diagnosis of retinal health in digital fundus images using continuous wavelet transform (CWT) and entropies. *Computers in biology and medicine*. 2017;84:89-97.
40. amd-netz.de. Früherkennung und Online-Sehtest mit dem Amslergitter [cited 2018. Die Früherkennung der altersabhängigen Makuladegeneration hat aufgrund der therapeutischen Möglichkeiten große Bedeutung. Verzicht auf Nikotin, Schutz vor Sonnenlicht und vitaminreiche Ernährung haben einen schützenden Effekt. Eine frühe Diagnose ist besonders wichtig für die feuchte Makuladegeneration, die sonst zu einer raschen Verschlechterung des Sehvermögens führen kann. Eine rechtzeitige Diagnosestellung ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, beispielsweise mit intravitrealen Injektionen (Einspritzen von Medikamenten in das Augeninnere).].

Available from: https://www.amd-netz.de/amslergitter?gclid=EAIaIQobChMI_MHDgrDE3AIvAL7tCh1HkwvWEAAAYAiAAEgKqZvD_BwE.

41. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal Imaging and Image Analysis. IEEE transactions on medical imaging. 2010;3:169-208.
42. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. Ophthalmic epidemiology. 2007;14(4):179-83.
43. Stitt AW, Lois N, Medina RJ, Adamson P, Curtis TM. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. Clinical science (London, England : 1979). 2013;125(1):1-17.
44. Jack J Kanski BB. Klinische Ophthalmologie 7. Auflage. Urban & Fischer Verlag: Elsevier GmbH; 2008.
45. Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetic retinopathy and maculopathy. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2014;122(7):387-90.
46. Giurdanella G, Anfuso CD, Olivieri M, Lupo G, Caporarello N, Eandi CM, et al. Aflibercept, bevacizumab and ranibizumab prevent glucose-induced damage in human retinal pericytes in vitro, through a PLA2/COX-2/VEGF-A pathway. Biochem Pharmacol. 2015;96(3):278-87.
47. Ziemssen F, Helbig H, Lemmen KD, Spital G, Bertram B, Hillenkamp J, et al. [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists: treatment of diabetic maculopathy (April 2013)]. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2013;230(6):614-28.
48. Morello CM. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2007;64(17 Suppl 12):S3-7.
49. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-82.
50. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2013;4(6):151-69.
51. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. Seminars in ophthalmology. 1999;14(4):240-8.
52. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, Liegl R, Kampik A, Ulbig M, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. Acta Ophthalmol. 2013;91(7):e529-36.
53. Sukha AY, Rubin A. High, Medium, and Low Contrast Visual Acuities in Diabetic Retinal Disease. Optometry and Vision Science. 2009;86(9):1086-95.
54. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice. 2011;94(3):311-21.
55. Icks A, Trautner C. [Epidemiology of blindness, especially in diabetes--overview of current studies]. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)). 1996;58(2):85-90.
56. G. Giani HJ, H. Hauner, E. Standl, R. Schiel, A. Neu, W. Rathmann, J. Rosenbauer. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 05/2004. 2004.
57. Brinks R, Tamayo T, Kowall B, Rathmann W. Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. European journal of epidemiology. 2012;27(10):791-7.
58. Hammes HP, Lemmen KD, Jochmann C, Wiedemann P. [Diabetic retinopathy and maculopathy]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2006;131(20):1173-5.
59. Kanski. Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas 6. Auflage. München Jena: Urban & Fischer; 2008.

60. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16.
61. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: An update. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2008;56(3):179-88.
62. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111(5):1055-62.
63. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, Cazet-Supervielle A, Benoudis L, Boissonnot M, et al. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography: A cross-sectional analysis. *Medicine*. 2017;96(15):e6427.
64. Pierro L, Rabiolo A. Emerging Issues for Optical Coherence Tomography. *Developments in ophthalmology*. 2017;60:28-37.
65. Schneeberg AE, Göbel W. Diagnostik und Verlaufskontrolle des nichtdiabetischen Makulaödems mithilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT). *Der Ophthalmologe*. 2003;100(11):960-6.
66. Ristic D, Vukosavljevic M, Draganic B, Cerovic V, Petrovic N, Janicijevic-Petrovic M. The effect of intravitreal administration of bevacizumab on macular edema and visual acuity in age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularisation. *Vojnosanitetski preglod*. 2013;70(7):660-3.
67. Rufai SR, Almuhtaseb H, Paul RM, Stuart BL, Kendrick T, Lee H, et al. A systematic review to assess the 'treat-and-extend' dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab. *Eye*. 2017.
68. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2006;26(8):859-70.
69. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. Anti-VEGF for the Management of Diabetic Macular Edema. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014.
70. Gesellschaft DO. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien 2014 [Available from: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf].
71. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft RGuBdAD. Therapie der diabetischen Makulopathie. Stellungnahme. 2013.
72. Modi YS, Tanchon C, Ehlers JP. Comparative Safety and Tolerability of Anti-VEGF therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Drug safety*. 2015;38(3):279-93.
73. Kim KM, Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG. Long-Term Outcomes in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Who Maintain Dry Macula after Three Monthly Ranibizumab Injections. *Seminars in ophthalmology*. 2016:1-6.
74. McCloud C, Lake S. Understanding the patient's lived experience of neovascular age-related macular degeneration: a qualitative study. *Eye (London, England)*. 2015;29(12):1561-9.
75. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1280-7.
76. Virgili G, Michelessi M, Parodi MB, Bacherini D, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):Cd006537.
77. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):Cd005139.
78. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-9.

79. Michels S, Rosenfeld PJ. [Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2005;222(6):480-4.
80. Gesellschaft DO. Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei anderen Erkrankungen als der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Retinologische Gesellschaft. 2017.
81. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-92.e2.
82. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220-7.
83. Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, (2015).
84. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(11):844-51.
85. Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, Gracitelli CPB, Baig S, Medeiros FA. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. 2016;123(3):552-7.
86. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(6):593-603.
87. Junius P, Kuhnt H. Die scheibenförmige Entartung der Netzhautmitte: (Degeneratio maculae luteae disciformis): Karger; 1926.
88. Franke G. Handbuch zum National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). [German psychometric and technical manual of the NEI-VFQ]1999.
89. Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(1):71-6.
90. Hirneiß C, Neubauer AS, Gass CA, Reiniger IW, Priglinger SG, Kampik A, et al. Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(4):481-4.
91. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2001;119(7):1050-8.
92. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, et al. Identifying the content area for the 51-item national eye institute visual function questionnaire: Results from focus groups with visually impaired persons. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(2):227-33.
93. Ramu J, Chatziralli I, Yang Y, Menon G, Bailey C, Eckstein M, et al. Health-related quality of life, visual function and treatment satisfaction following intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema. *Patient preference and adherence*. 2017;11:579-86.
94. Mangione CM. NEI VFQ-25 Scoring Algorithm 2000 [updated 08.2000; cited 2017. Available from: https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/manual_cm2000.pdf.
95. Lustig SP, Cappelleri JC, Chisholm JA, Getter CA, Pleil AM, Reichel MB. Validity and Reliability of the German Version of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(13):1373-.
96. Euroqol. EQ-5D-3L User Guide 2015 [10.04.2017]. Available from: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
97. Robinson A, Dolan P, Williams A. Valuing health status using VAS and TTO: what lies behind the numbers? *Social science & medicine (1982)*. 1997;45(8):1289-97.

98. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Applied health economics and health policy*. 2017;15(2):127-37.
99. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.
100. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A Utility Maximization Model for Evaluation of Health Care Programs. *Health Services Research*. 1972;7(2):118-33.
101. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2006;76(3):359-70.
102. Feng Y, Parkin D, Devlin NJ. Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme. *Quality of Life Research*. 2014;23:977-89.
103. Group E. User Guide 2013 [Available from: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/publications/user-guide.html>].
104. Lévy-Bencheton D, Pélisson D, Prost M, Jacquin-Courtois S, Salemm R, Pisella L, et al. The Effects of Short-Lasting Anti-Saccade Training in Homonymous Hemianopia with and without Saccadic Adaptation. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2016;9:332-.
105. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK, Suhler EB, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behcet's disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2007;15(2):63-70.
106. Bowers AR, Dickinson C, Peli E. Comments about outcome measures for clinical trials of interventions for post-stroke patients with hemianopia. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;136(5):548-50.
107. Vreeken HL, van Rens GHMB, Kramer SE, Knol DL, Festen JM, van Nispen RMA. Dual sensory loss: development of a dual sensory loss protocol and design of a randomized controlled trial. *BMC geriatrics*. 2013;13:84-.

7.2 Abkürzungen

s.Abb.	Siehe Abbildung
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
CFH	Komplementfaktor H
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EQ-5D	EuroQol-Fragebogen („Euro Quality of Life“), nutzwertbasierter
FLA	Fluoreszenzangiographie
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IVT	Intravitreale Therapie

NEI VFQ-25	Visual Functioning Questionnaire 25 des National Eye Institutes
NPDR	Nicht proliferative diabetische Retinopathie
OCT	Optische Kohärenztomographie
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PDT	Photodynamische Therapie
RPE	Retinales Pigmentepithel
TTO	Time-Trade-Off-Verfahren
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VFQ-25	Visual Functioning Questionnaire 25 des National Eye Institutes
vrQoL	Visuelle Lebensqualität (vision related quality of life)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

7.3 Tabellen

Tabelle 1: Auswertungsschlüssel zum Umwandeln der Rohdaten in Prozentzahlen (94).	25
Tabelle 2: Berechnung der Mittelwerte der 12 Skalen des VFQ-25 Fragebogens (94) aus den einzelnen Fragen.....	26
Tabelle 3: Daten aller eingeschlossenen Patienten geordnet nach AMD- und DR-Gruppe.....	28
Tabelle 4: Aufschlüsselung aller erhaltenen intravitrealen Eingaben (n=1097) auf die einzelnen AMD- und DR-Patienten.	29
Tabelle 5: Aufschlüsselung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus) aller Patienten auf die einzelnen AMD- und DR-Patienten.....	30
Tabelle 6: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sehschärfe und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle eingeschlossenen Patienten.....	32
Tabelle 7: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sehschärfe und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der AMD-Gruppe.	32
Tabelle 8: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sehschärfe und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der DR-Gruppe.....	32
Tabelle 9: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Anzahl intravitrealer Eingaben und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle eingeschlossenen Patienten.	33
Tabelle 10: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Anzahl intravitrealer Eingaben und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der AMD-Gruppe.	33

Tabelle 11: Korrelationsanalyse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Anzahl intravitrealer Eingaben und den Indizes der Fragebögen VFQ-25 und EQ-D5 für alle Patienten in der DR-Gruppe.....	33
--	----

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau des menschlichen Auges (2).	5
Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Netzhaut (6): Zu sehen sind die unterschiedlichen Schichten der Netzhaut, die äußerste Schicht besteht aus Photorezeptoren, die innerste aus Neuronen, welche dann in die Sehbahn münden. Der auf die Netzhaut treffende Lichtstrahl muss durch alle Netzhautschichten hindurchdringen, bevor er auf die Photorezeptoren in der äußersten Schicht trifft.	6
Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Photorezeptoren (8).	7
Abbildung 4: Lage der Makula und Fovea im menschlichen (rechten) Auge (17).	9
Abbildung 5: Farbfundusphotographie eines Patienten mit trockener AMD. Zu sehen sind (harte und weiche) Drusen und zentral Pigmentepithelverschiebungen (27).....	11
Abbildung 6: OCT-Querschnittsaufnahme einer Patientin mit feuchter AMD und subretinaler Flüssigkeit.	12
Abbildung 7: Amsler-Gitter-Test zur Früherkennung der AMD (40).	14
Abbildung 8: OCT-Querschnittsaufnahme des rechten Auges einer 83-jährigen Patientin mit trockener AMD. Zu sehen ist die zentrale Ausdünnung als Resultat der Atrophie betont auf Höhe des retinalen Pigmentepithels und der äußeren Netzhautschicht.	14
Abbildung 9: OCT-Querschnittsaufnahme des rechten Auges einer 78-jährigen Patientin mit feuchter neovaskulärer AMD. Zu sehen ist die zentrale Verdickung mit intraretinaler Flüssigkeit und Vorwölbung des retinalen Pigmentepithels.	15
Abbildung 10: Weitfeld-Fundusphotographie eines 59-Jährigen Patienten mit Typ II Diabetes mit einer nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie mit Fleckblutungen, harten Exsudaten und Mikroaneurysmata.	17
Abbildung 11: OCT-Aufnahmen mit intraretinaler Flüssigkeit (a), Exsudaten (b) und subretinaler Flüssigkeit (c) eines Patienten mit DR und DMÖ (64).	18
Abbildung 12: VFQ-25 Lebensqualitätsscores ohne general health (12a) und mit general health (12b) sowie die EQ-5D TTO- und VAS-Scores (12c, d) für die AMD- und DR-Gruppe.....	31
Abbildung 13: VFQ-25 Lebensqualitätsscores ohne general health (14a) und mit general health (14b) sowie die EQ-5D TTO- und VAS-Scores (14c, d) für die AMD- und DR-Subpopulation mit mindestens sieben intravitrealen Eingaben.....	35

7.5 Fragebögen

7.5.1 VFQ-25 Fragebogen (mit Appendix)



Klinikum der Universität München · Augenklinik · Mathildenstr. 8 · 80336 München

Evaluation

IVOM bei AMD, DMÖ, RVO

AK d. LMU

Telefon +49 (0)89 5160 – 38 11
Telefax +49 (0)89 5160 – 51 60

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Mathildenstr. 8
D-80336 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen: MK -12-2013

Sehr geehrte/r Patientin/Patient,

wir möchten so gut wie möglich verstehen, wie Ihre Lebensqualität durch Ihr Sehvermögen beeinflusst wird. Die folgenden Fragen sollten daher so genau wie möglich beantwortet werden.

Die Fragen betreffen Ihr Sehvermögen und Ihre persönliche Zufriedenheit mit Ihrem Sehen. Bitte wählen Sie diejenige Antwort, die am besten zutrifft.

Nehmen Sie sich für jede Frage so viel Zeit, wie Sie benötigen (insgesamt etwa 10min).

Und falls Sie Brillen- oder Kontaktlinsenträger sind: Bitte beantworten Sie die Fragen so, als ob Sie Ihre Brille oder Ihre Kontaktlinsen tragen würden.

Direktor:
öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. A. Kampik
U-Bahn Sendlinger Tor · S-Bahnen Hauptbahnhof/Karlsplatz (Stachus)

Anleitung:

1. Es wäre am besten, wenn Sie den Fragebogen ohne fremde Hilfe ausfüllen.
2. Beantworten Sie bitte alle Fragen.
3. Kreuzen Sie die jeweils zutreffende Antwort an.
4. Wenn Sie sich bei einer Frage nicht ganz sicher sind: Geben Sie bitte die am ehesten zutreffende Antwort. Sie können an den Rand einen Kommentar schreiben.

Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt.

I. Allgemein

1. Wie schätzen Sie Ihre Gesundheit im Allgemeinen ein?

- ☐ Sehr gut
- ☒ Gut
- ☐ Befriedigend
- ☐ Ausreichend
- ☐ Schlecht

2. Wie beurteilen Sie Ihr derzeitiges Sehen mit beiden Augen (mit Brille oder Kontaktlinsen, falls Sie diese tragen)?

- ☐ Sehr gut
- ☒ Gut
- ☐ Befriedigend
- ☐ Ausreichend
- ☐ Schlecht
- ☐ Blind

3. Wie häufig machen Sie sich Gedanken über Ihr Sehvermögen?

- ☐ Gar nicht
- ☐ Selten
- ☐ Manchmal
- ☒ Sehr oft
- ☐ Immer

4. Haben Sie Schmerzen oder andere Beschwerden, wie Brennen, Kratzen oder Jucken, in den Augen oder im Augenbereich?

- ☐ Keine
- ☐ Geringe

- ☐ Mäßige
- ☒ Starke
- ☐ Sehr starke

II. Probleme im Alltag

5.G1 Wie schwer fällt es Ihnen, die normale Schriftgröße einer Zeitung zu lesen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☒ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Ich lese (aus anderen Gründen) keine Zeitung

6. Welche Schwierigkeiten haben Sie bei Alltagsbeschäftigungen, die ein gutes Sehen in der Nähe erfordern, wie z.B. Kochen, Nähen oder die Arbeit mit Werkzeugen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☒ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Ich gehe diesen Tätigkeiten (aus anderen Gründen) nicht nach

7. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehvermögens, in einem vollgestellten (überfüllten) Regal etwas zu finden?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Ich suche keine Dinge in Regalen

G13 Haben Sie Schwierigkeiten, die Entfernung bis zu einer Treppe oder Bordsteinkante zu beurteilen?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G14 Haben Sie Schwierigkeiten heruntergefallene Gegenstände wiederzufinden?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☒ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

8. Wie schwer fällt es Ihnen, Straßenschilder oder die Namen von Geschäften zu erkennen?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

9. G2 Welche Schwierigkeit bereitet es Ihnen aufgrund Ihres Sehens, in der Dämmerung oder in der Nacht Stufen und Treppen hinabzusteigen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☒ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G11 Haben Sie Schwierigkeiten, aufgrund Ihres Sehens bei Tag Treppen zu steigen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☒ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G3 Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen Nachts Dinge zu sehen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☒ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G4 Haben Sie Schwierigkeiten beim Gehen auf unebenem Untergrund?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☒ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G8 Fallen Sie gelegentlich über Gegenstände?

- ☐ Immer
- ☐ Meistens
- ☒ Manchmal
- ☐ Selten
- ☐ Nie

G12 Laufen Sie gelegentlich in Gegenstände hinein?

- ☐ Immer
- ☐ Meistens
- ☐ Manchmal
- ☐ Selten
- ☒ Nie

10. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehens, Dinge im Vorbeigehen zu erkennen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☒ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr

- Trifft auf mich nicht zu

G9 Haben Sie Schwierigkeiten, von der Seite kommende Objekte zu sehen?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- Ein wenig Schwierigkeiten
- Deutliche Schwierigkeiten
- Sehr starke Schwierigkeiten
- Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- Trifft auf mich nicht zu

11. G15 Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen aufgrund Ihres Sehens, die Reaktion von Menschen zu beurteilen, wenn Sie diese ansprechen?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

12. Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen aufgrund Ihres Sehens, Kleidung aus dem Schrank zu nehmen und mit anderen Kleidungsstücken zu kombinieren?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G10 Haben Sie Schwierigkeiten, eine Straße zu überqueren?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

13. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehens bei Einladungen oder im Restaurant?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☒ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche gehe ich auf keine Einladungen / ins Restaurant
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G5 Haben Sie Probleme, sich an helles Licht anzupassen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☒ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G6 Haben Sie Probleme, sich an dunkle Raumbelichtung anzupassen?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

G7 Haben Sie Probleme, beim Wechsel von einem hellen in einen dunklen Raum und umgekehrt?

- ☒ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

14. Welche Schwierigkeiten haben Sie aufgrund Ihres Sehens Kinofilme, Theaterstücke oder Sportveranstaltungen anzuschauen?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☒ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich das nicht mehr
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

15. Fahren Sie derzeit Auto?

☐ Ja → gehen Sie zu Frage 15c

☒ Nein

15a. Falls Nein: Sind Sie nie Auto gefahren oder haben Sie aufgehört, Auto zu fahren?

☒ Nie Auto gefahren → gehen Sie zu Frage 17

☐ Aufgehört

15b. Wenn Sie aufgehört haben, Auto zu fahren: Was war der hauptsächliche Grund dafür?

☐ Aufgrund meiner Sehschwäche → gehen Sie zu Frage 17

☐ Wegen anderer Gründe → gehen Sie zu Frage 17

☐ Wegen meiner Sehschwäche und aus anderen Gründen → gehen Sie zu Frage 17

15c. Wenn Sie derzeit Auto fahren: Welche Schwierigkeiten bereitet es Ihnen, während des Tages in bekannter Umgebung Auto zu fahren?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten

16. Welche Schwierigkeiten haben Sie mit dem Autofahren in der Nacht?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich nachts nicht mehr Autofahren
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

16a. Welche Probleme bereitet es Ihnen, in schwierigen Situationen (schlechtes Wetter, Berufsverkehr, Stau) Auto zu fahren?

- ☐ Überhaupt keine Schwierigkeiten
- ☐ Ein wenig Schwierigkeiten
- ☐ Deutliche Schwierigkeiten
- ☐ Sehr starke Schwierigkeiten
- ☐ Wegen meiner Sehschwäche kann ich in diesen Situationen nicht mehr Auto fahren
- ☐ Trifft auf mich nicht zu

III. Generelle Probleme mit dem Sehen

17. Schaffen Sie aufgrund Ihres Sehvermögens weniger als Sie möchten?

- ☐ Immer
- ☒ Meistens
- ☐ Manchmal
- ☐ Selten
- ☐ Nie

18. Können Sie, bedingt durch Ihr Sehen, nicht mehr so lange arbeiten oder Dinge erledigen?

- ☐ Immer
- ☐ Meistens
- ☒ Manchmal
- ☐ Selten
- ☐ Nie

19. Werden Sie durch Schmerzen oder andere Beschwerden (Brennen, Kratzen oder Jucken) in den Augen oder im Augenbereich von dem, was Sie tun wollen, abgehalten?

- ☐ Immer
- ☐ Meistens
- ☒ Manchmal
- ☐ Selten
- ☐ Nie

20. Wegen meiner Sehschwäche bleibe ich die meiste Zeit zu hause.

- ☐ Trifft voll zu
- ☐ Trifft meistens zu
- ☐ Ab und zu
- ☐ Eigentlich nicht
- ☒ Überhaupt nicht

21. Wegen meiner Sehschwäche bin ich oft deprimiert.

- ☒ Trifft voll zu
- ☐ Trifft meistens zu
- ☐ Ab und zu
- ☐ Eigentlich nicht
- ☐ Überhaupt nicht

22. Wegen meiner Sehschwäche habe ich viele Dinge nicht mehr unter Kontrolle.

- ☐ Trifft voll zu
- ☐ Trifft meistens zu
- ☒ Ab und zu
- ☐ Eigentlich nicht
- ☐ Überhaupt nicht

23. Wegen meiner Sehschwäche muss ich zu oft darauf vertrauen, was andere Menschen mir sagen.

- ☐ Trifft voll zu
- ☐ Trifft meistens zu
- ☒ Ab und zu
- ☐ Eigentlich nicht
- ☐ Überhaupt nicht

24. Wegen meiner Sehschwäche bin ich häufig auf die Hilfe anderer angewiesen.

- ☐ Trifft voll zu
- ☐ Trifft meistens zu
- ☐ Ab und zu
- ☒ Eigentlich nicht
- ☐ Überhaupt nicht

25. Ich mache mir Gedanken darüber, dass ich mich oder andere wegen meiner Sehschwäche in unangenehme Situationen bringe.

- ☐ Trifft voll zu
- ☐ Trifft meistens zu

- ☐ Ab und zu
- ☒ Eigentlich nicht
- ☐ Überhaupt nicht

Vielen DANK!

7.5.2 EQ-5D Fragebogen

LQ + TTO unter intravitrealer Therapie

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit und Mobilität

- ☒ Ich habe keine Probleme herumzugehen
- ☐ Ich habe einige Probleme herumzugehen
- ☐ Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selber sorgen

- ☒ Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- ☐ Ich habe einige Probleme, mich zu waschen oder mich anzuziehen
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- ☒ Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- ☐ Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- ☐ Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- ☐ Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- ☒ Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- ☐ Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- ☒ Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- ☐ Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

7.5.3 EQ-5D Fragebogen mit TTO

Hier fragen wir Sie einige rein theoretische Fragen, die einiges Nachdenken erfordern. Lassen Sie sich bei der Antwort Zeit.

1.) Wie viele Jahre erwarten Sie noch zu leben?

10

Jahre

2.) Angenommen es gäbe eine Technologie, die Ihnen absolut normales Sehen ermöglichen würde. Die Technologie funktioniert immer, reduziert aber Ihre Lebenszeit. Letztlich wird theoretisch dadurch Ihre Lebensqualität erhöht, aber die verbleibende Lebenszeit reduziert.

Wieviele Lebensjahre – falls überhaupt – wären Sie bereit aufzugeben, um diese Technologie zu erhalten und für die verbleibende Lebenszeit eine perfekte Sehschärfe zu haben:

0

Jahre

Nun noch eine etwas andere theoretische Situation:

3. Wieder angenommen es gibt eine Technologie, die Ihre Sehschärfe komplett normal werden lässt. Wenn die Technologie funktioniert, ist die Sehschärfe perfekt und diese normale Sehschärfe auf beiden Augen bleibt für den Rest des Lebens. Wenn die Technologie jedoch nicht funktioniert, überlebt der Patient nicht (z.B. durch eine Unverträglichkeit). Somit stellt die Technologie entweder perfektes Sehen her oder verursacht den sofortigen Tod.

Was ist die höchste Risiko (in Prozent), das Sie bereit wären einzugehen – falls überhaupt – um mit dieser Technologie Ihre Sehminderung zu behandeln

0

(0 bis 100 Prozent)

7.5.4 EQ-5D Fragebogen mit VAS

In dem Fragebogen, den Sie gerade ausgefüllt haben, haben Sie unter anderem Ihre Sehfähigkeit beschrieben.

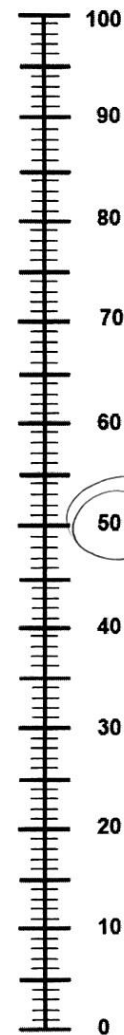
Wir bitten Sie nun, die Qualität Ihrer Sehfähigkeit aus Ihrer persönlichen Sicht einzuschätzen. Um die Einschätzung, wie gut oder schlecht Ihre Sehfähigkeit ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Die beste Sehfähigkeit, den Sie sich vorstellen können, ist mit "100" gekennzeichnet, die schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihre persönlicher Sehfähigkeit ist, den Sie eben im Fragebogen angegeben haben.

Bitte verbinden Sie dazu den unten stehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihre Sehfähigkeit am besten wiedergibt.

Ihre Sehfähigkeit

Bester
Gesundheitszustand,
den Sie sich vorstellen
können



Schlechtester
Gesundheitszustand,
den Sie sich vorstellen
können

In dem Fragebogen, den Sie gerade ausgefüllt haben, haben Sie Ihren Gesundheitszustand beschrieben. Wir bitten Sie nun, diesen **Gesundheitszustand aus Ihrer persönlichen Sicht** einzuschätzen. Um die Einschätzung, wie gut oder schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können, ist mit "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand ist, den Sie eben im Fragebogen angegeben haben.

Bitte verbinden Sie dazu den unten stehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren

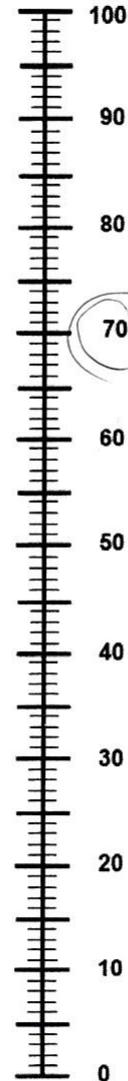
Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Name:		
Geburtsdatum:		
Diagnose:	RA:	LA:
Medikament:	RA:	LA:
Beginn der IVT Therapie:	RA:	LA:
Anzahl der Injektionen:	RA:	LA:
Visus (initial):	RA:	LA:
Visus (jetzt):	RA:	LA:

Herzlichen Dank!!

Ihr Gesundheitszustand

Bester
Gesundheitszustand,
den Sie sich vorstellen
können



Schlechtester
Gesundheitszustand,
den Sie sich vorstellen
können

8. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Priglinger möchte ich mich herzlich für die Möglichkeit bedanken, dass ich meine Promotionsarbeit an der LMU Augenklinik durchführen durfte.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. Lukas Reznicek für seine Erklärungen, kompetente Betreuung und Geduld beim Beantworten meiner zahlreichen Fragen.

Den Mitarbeitern der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität möchte ich für die Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit bei der Akquise der vielzähligen Patientendaten danken.

Meinem Bruder danke ich für seine Ermutigung während des Studiums und dass er mich immer wieder motiviert hat, die wissenschaftlichen und innovativen Aspekte des Berufes im Auge zu behalten.

Meinen Eltern und meiner Freundin danke ich dafür, dass sie für mich da waren und zur Seite standen, wenn die Herausforderungen manchmal groß schienen.

Ich danke Gott für seine grenzenlose Liebe und für die Menschen, die Er mir an die Seite stellte.

9. Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Schiopu, C. René

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Vergleichende Evaluation der Lebensqualität von mit Lucentis® behandelten Patienten mit diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makuladegeneration

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Starnberg, 24.07.19

Ort, Datum

René C. Schiopu

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand